



(43) 國際公開日  
2002 年 10 月 17 日 (17.10.2002)

**PCT**

(10) 国際公開番号  
WO 02/080899 A1

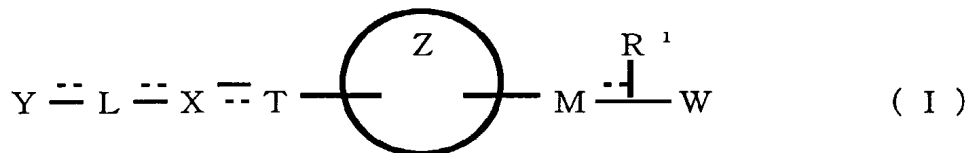
- (51) 国際特許分類<sup>7)</sup>: A61K 31/195,  
31/421, A61P 1/00, 1/04, 29/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/03006
- (22) 国際出願日: 2002 年3 月27 日 (27.03.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-101465 2001 年3 月30 日 (30.03.2001) JP  
特願2001-105131 2001 年4 月3 日 (03.04.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東  
京都 文京区 小石川 4 丁目 6 番 1 〇号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀添 達央  
(HORIZOE,Tatsuo) [JP/JP]; 〒302-0015 茨城県 取  
手市 井野台 1-1 4-1-5 〇3 Ibaraki (JP). 篠田  
昌信 (SHINODA,Masanobu) [JP/JP]; 〒300-1249 茨  
城県 稲敷郡 荻崎町 若葉 4-1 Ibaraki (JP). 江守 英  
太 (EMORI,Eita) [JP/JP]; 〒300-0061 茨城県 土浦  
市 並木 1-8-1 9-2 〇2 Ibaraki (JP). 松浦 史義  
(MATSUURA,Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県  
つくば市 松代 3-2 5-2-2 〇5 Ibaraki (JP). 金子  
敏彦 (KANEKO,Toshihiko) [JP/JP]; 〒300-1236 茨城  
県 牛久市 田宮町 1 〇 8 2-7 〇 Ibaraki (JP). 大井 紀  
人 (OHI,Norihito) [JP/JP]; 〒300-0312 茨城県 稲敷  
郡 阿見町 南平台 1-1 2-7 Ibaraki (JP). 笠井 俊二  
(KASAI,Shunji) [JP/JP]; 〒302-0102 茨城県 守谷市  
松前台 7-9-1 1 Ibaraki (JP). 佳富 英樹 (YOSHIT-  
OMI,Hideki) [JP/JP]; 〒300-3261 茨城県 つくば市 花

- 畑 2-1 1-2 ソリア花畑 2 0 2 号 Ibaraki (JP). 山崎  
一斗 (YAMAZAKI, Kazuto) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県  
つくば市 吾妻 3-1 9-1 3-3 0 4 Ibaraki (JP). 宮  
下 定一 (MIYASHITA, Sadakazu) [JP/JP]; 〒305-0856  
茨城県 つくば市 観音台 1-3 5-1 9-2-4 0 2  
Ibaraki (JP). 日原 太郎 (HIHARA, Taro) [JP/JP]; 〒  
305-0061 茨城県 つくば市 稲荷前 9-7 つくばね第  
2 寮 3 0 6 号 Ibaraki (JP). 生木 尚志 (SEIKI, Takashi)  
[JP/JP]; 〒305-0061 茨城県 つくば市 稲荷前 9-7  
つくばね第 2 寮 4 0 6 号 Ibaraki (JP). クラーク リ  
チャード (CLARK, Richard) [GB/JP]; 〒300-0845 茨  
城県 土浦市 乙戸南 2-2 0-2 2 Ibaraki (JP). 原田 均  
(HARADA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県 牛久市  
上柏田 2-2 4-2 7 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-  
0007 東京都 中央区 日本橋浜町 2-1 7-8 浜町花長  
ビル 6 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GI, HM, HN, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：  
— 国際調査報告書

〔続葉有〕

- (54) Title: REMEDIAL AGENT FOR DIGESTIVE DISEASE
- (54) 発明の名称: 消化器疾患治療剤



- (S7) Abstract:** A medicine, especially a preventive/remedy for digestive diseases, which contains as the active ingredient a novel carboxylic acid derivative represented by the following formula (I) (I) (wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, etc.; L represents alkylene, etc.; M represents alkylene, etc.; T represents alkylene, etc.; W represents carboxy, etc.;  $\underline{\quad}$  indicates a single bond or double bond; X represents oxygen, etc.; Y represents an aromatic hydrocarbon group, etc.; and ring Z represents a C<sub>5-6</sub> aromatic hydrocarbon group), a salt of the derivative, or a hydrate of either.

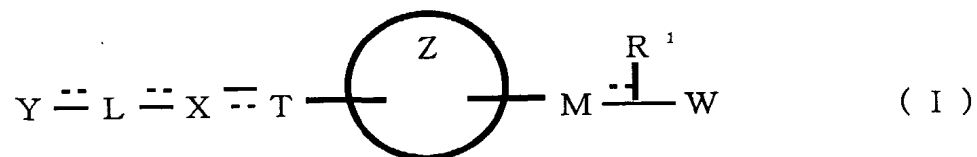
[続葉有]



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記式 (I)



(式中、 $R^1$ は水素原子などを；Lはアルキレン基などを；Mはアルキレン基などを；Tはアルキレン基などを；Wはカルボキシル基などを； $\text{---}$ は単結合または二重結合を；Xは酸素原子などを；Yは芳香族炭化水素基などを；環Zは炭素数5ないし6の芳香族炭化水素基をそれぞれ表す。)

で表される新規カルボン酸誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬、特に、消化器疾患の予防・治療剤を提供する。

## 明細書

### 消化器疾患治療剤

#### 技術分野

本発明は、消化器疾患の予防・治療に有用な新規カルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物からなる医薬に関する。さらに詳しくは、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎または胃炎などの炎症性の消化器疾患の予防・治療などに有用な新規カルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物からなる医薬に関する。

#### 従来技術

近年、トログリタゾン (Troglitazone)、ピオグリタゾン (Pioglitazone)、ロシグリタゾン (Rosiglitazone) などのチアゾリジン誘導体はインスリン抵抗性改善薬と呼ばれ、膵臓からのインスリンの分泌を促進することなく、インスリン抵抗性を改善 (インスリン作用を増強) し、血糖を低下させることができる新規メカニズムの糖尿病治療剤として注目を集めている。

これらチアゾリジン骨格を有する薬剤は脂肪細胞の分化に関係し、核内受容体である PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma: 脂肪細胞の分化に重要な転写因子) を介してその作用を発現していることがわかってきた (J. Biol. Chem., 270, p12953-12956, 1995)。この前脂肪細胞の分化により TNF $\alpha$ 、FFA および leptin の分泌の少ない未成熟な小さな脂肪細胞が増加し、結果としてインスリン抵抗性が改善される。上記トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなどのチアゾリジン誘導体も PPAR $\gamma$  の agonist として作用し、インスリン抵抗性改善効果を発現している。

ところで、PPAR には $\gamma$ の他にも $\alpha$ 、 $\beta$ などいくつかのサブタイプが発見されており、いずれも脂質代謝に関係する遺伝子の発現を調節している。これらのサブタイプは同一生物種内でのホモロジーよりも、各サブタイプの異性物種の間でのホモロ

ジーが高いこと、および組織分布についても $\gamma$ がほとんど脂肪組織に局在するのに対し、 $\alpha$ は主に肝臓、それから心臓や腎臓に存在していることから、各サブタイプのそれぞれが独立した機能を担っていると考えられていた。近年 PPAR $\gamma$ は LPL、acyl-CoA carboxylase、GPDH などの遺伝子群の発現を亢進し、糖を脂質に変え貯蔵する脂質同化作用を主として仲介するのに対して、PPAR $\alpha$ は脂肪酸の細胞内への取り込み及びその酸化に関連した遺伝子群の発現を調節し脂質を分解する脂質異化作用を仲介することがわかってきた。

PPAR $\gamma$  agonist であるチアゾリジン誘導体が単核球の炎症性サイトカインの産生を抑制することが、米国特許第 5925657 号公報に開示されている。

また、W098/43081 号公報には、PPAR $\gamma$  agonist であるチアゾリジン誘導体が大腸癌を悪化しうることが開示されている。

しかし、PPAR $\gamma$  agonist 作用を有する化合物で消化器疾患治療剤ないしは抗炎症剤としての上市された例はない。さらに、チアゾリジン骨格を有する PPAR $\gamma$  agonist の一部の薬物では肝障害が報告されており使用にあたり注意が必要である。このような PPAR $\gamma$  agonist の毒性はチアゾリジン部分に由来する特有のものという推測もあり、それ以外の新たな構造で上記の作用を発現する化合物を発見できれば毒性を完全に回避できる可能性があり非常に有用である。

。また前記の特許公報においては PPAR $\gamma$  agonist 作用のみを有する化合物での報告であり、PPAR $\gamma$  および  $\alpha$  の dual agonist の消化器疾患や炎症に対する報告はなく、ましてや  $\gamma$ 、 $\alpha$ 、および  $\beta$  の triple agonist 作用を有する化合物については全く知られていない。

さらに、W098/43081 号公報（または、Nature Medicine, 4, p1053-1057, 1998）は、遺伝的に大腸に前癌病変を生ずるマウスの病変数を増加させるといったことを開示しているが、一方でヒト大腸癌由来の細胞株を用いた検討では全く逆の結果が得られており、必ずしも意見の一致をみていない (Nature Medicine, 4, p1046-1052, 1998)。

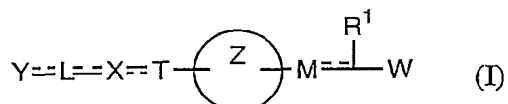
こうした中、上記の問題点を解決した優れた薬剤の開発が待望されている。



## 発明の開示

本発明者らは、これら種々点を満たす消化器疾患、特に炎症性の消化器疾患の予防や治療に有効な医薬の提供を目的とし、鋭意研究を行った結果、新規な構造を有するカルボン酸誘導体が、消化管において優れた抗炎症作用を有することを見いだし、本発明を完成した。

すなわち本発明は、1) 一般式



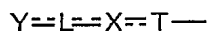
〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルコキシ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキルチオ基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルコキシ基、炭素数1ないし6のアミノアルキルチオ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルコキシ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルコキシ基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキルチオ基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキルオキシ基、炭素数3ないし7のシクロアルキルチオ基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルケニルチオ基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルキニルチオ基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数6ないし12のアリールオキシ基、炭素数6ないし12のアリールチオ基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリールオキシ基、炭素数7ないし18のアルキルアリールチオ基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基もしくは炭素数7ないし18のアラルキルチオ基を；Lは単結合または二重結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアル

ケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；M は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；T は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 3 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 3 のアルキニレン基を；W は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基、カルボキシル基、または  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{w}1})\text{R}^{\text{w}2}$ （ここで  $\text{R}^{\text{w}1}$ 、 $\text{R}^{\text{w}2}$  はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、T が単結合であり、W が 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、または 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基である場合を除く。；

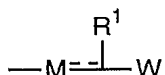
---

は、単結合または二重結合を；X は酸素原子、1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基、もしくはハイドロキシメチレン基、または一般式  $-\text{CQ}-$ （ここで Q は酸素原子または硫黄原子を示す）、 $-\text{CQNR}^{\text{x}}-$ （ここで Q は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{\text{x}}$  は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す）、 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{CQ}-$ （ここで Q、 $\text{R}^{\text{x}}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{x}}-$ （ここで  $\text{R}^{\text{x}}$  は前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{SO}_2-$ （ $\text{R}^{\text{x}}$  は前記定義に同じ基を示す）、もしくは  $-\text{NR}^{\text{x}1}\text{CQNR}^{\text{x}2}-$ （ここで Q は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{\text{x}1}$  または  $\text{R}^{\text{x}2}$  はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、T が単結合であり、X が酸素原子である場合を除く。；Y は 1 以上の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、

炭素数 5 ないし 12 の芳香族炭化水素基、または炭素数 3 ないし 7 の脂環式炭化水素基を；環 Z はさらに 0 から 4 の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数 5 ないし 6 の芳香族炭化水素基をそれぞれ示し；一般式



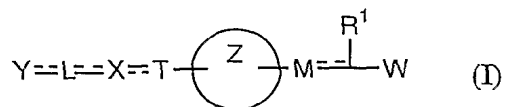
(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基は、環 Z 上で 3 個の原子を介して互いに結合するものとする。) で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を有効成分とする消化器疾患の予防・治療剤；2) 一般式 (I) において、W がカルボン酸である 1) 記載の消化器疾患の予防・治療剤；3) 一般式 (I) において、R<sup>1</sup> がそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基である 1) または 2) 記載の消化器疾患の予防・治療剤；4) 一般式 (I) において、環 Z がさらに 0 から 4 の置換基を有していてもよいベンゼン環である 1) または 2) 記載の消化器疾患の予防・治療剤；5) 一般式 (I) において、X が一般式  $-CQNR^x-$  (ここで Q、R<sup>x</sup> は前記定義に同じ基を示す) または  $-NR^xCQ-$  (ここで Q、R<sup>x</sup> は前記定義に同じ基を示す) で示される基である 1) または 2) 記載の消化器疾患の予防・治療剤；6) 一般式 (I) において、Y が 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 5 ないし 12 の芳香族炭化水素基である 1) または 2) 記載の消化器疾患の予防・治療剤；7) 一般式 (I) において、L または M が炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基である 1) または 2) 記載の消化器疾患の予防・治療剤；8) 一般式 (I) において、T が炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である 1) または 2) 記載の消化器疾患の予防・治療剤；9) 一般式 (I) において、R<sup>1</sup> がそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基であり、環 Z がさらに 0 から 4 の置換基を有していてもよいベンゼン環である 1) または 2) 記載の消化器疾患の予防・治療剤；10) 一般式 (I)

において、Xが一般式 $-CQNR^x-$ （ここでQ、 $R^x$ は前記定義に同じ基を示す）または $-NR^xCQ-$ （ここでQ、 $R^x$ は前記定義に同じ基を示す）で示される基であり、Yが1以上の置換基を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基である

1）または9）記載の消化器疾患の予防・治療剤；11）一般式（I）で表される化合物が(2S)-3-([2,4-ジクロロベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸である1）ないし10）記載の消化器疾患の予防・治療剤；12）消化器疾患が、1. 消化管の炎症性疾患、2. 消化管の増殖性疾患、および3. 消化管の潰瘍性疾患から選ばれる1の疾患である1）ないし11）記載の消化器疾患の予防・治療剤；13）消化器疾患が消化管の炎症性疾患である1）ないし12）記載の消化器疾患の予防・治療剤；14）消化管の炎症性疾患が、1. 潰瘍性大腸炎、2. クローン病、3. 膵炎、および4. 胃炎から選ばれる1の疾患である13）記載の消化器疾患の予防・治療剤；15）消化管の炎症性疾患が、潰瘍性大腸炎である14）記載の消化器疾患の予防・治療剤；16）消化器疾患が消化管の増殖性疾患である1）ないし12）記載の消化器疾患の予防・治療剤；17）消化管の増殖性疾患が、1. 消化管の良性腫瘍、2. 消化管のポリープ、3. 遺伝的ポリポーシス症候群、4. 結腸癌、5. 直腸癌、および6. 胃癌から選ばれる1の疾患である16）記載の消化器疾患の予防・治療剤；18）消化器疾患が消化管の潰瘍性疾患である1）ないし12）記載の消化器疾患の予防・治療剤；19）消化管の潰瘍性疾患が、1. 十二指腸潰瘍、2. 胃潰瘍、3. 食道潰瘍、4. 逆流性食道炎、5. ストレス潰瘍およびびらん、6. 薬剤によるびらん、ならびに7. Zollinger-Ellison 症候群から選ばれる1の疾患である18）記載の消化器疾患の予防・治療剤；20）薬理学上有効な量の1）記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物、および薬理学的に許容されるキャリアーを含んでなる医薬組成物；21）直腸投与用の製剤である20）記載の医薬組成物；22）一般式



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよ

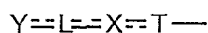
い、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルコキシ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキルチオ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルチオ基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 6 ないし 12 のアリールオキシ基、炭素数 6 ないし 12 のアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールオキシ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアララルキル基、炭素数 7 ないし 18 のアララルキルオキシ基もしくは炭素数 7 ないし 18 のアララルキルチオ基を；L は単結合または二重結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；M は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；T は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 3 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 3 のアルキニレン基を；W は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基、カルボキシ基、または  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{w}1})\text{R}^{\text{w}2}$ （ここで  $\text{R}^{\text{w}1}$ 、 $\text{R}^{\text{w}2}$  はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していても良い、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂

脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す) で示される基を示す。但し、上記の定義において、T が単結合であり、W が 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、または 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基である場合を除く。;

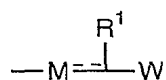
---

は、単結合または二重結合を; X は酸素原子、1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基、もしくはヒドロキシメチレン基、または一般式  $-CQ-$  (ここで Q は酸素原子または硫黄原子を示す)、 $-CQNR^x-$  (ここで Q は前記定義に同じ基を、 $R^x$  は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す)、 $-NR^x CQ-$  (ここで Q、 $R^x$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す)、 $-SO_2 NR^x-$  (ここで  $R^x$  は前記定義に同じ基を示す)、 $-NR^x SO_2-$  ( $R^x$  は前記定義に同じ基を示す)、もしくは  $-NR^{x1} CQNR^{x2}-$  (ここで Q は前記定義に同じ基を、 $R^{x1}$  または  $R^{x2}$  はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す) で示される基を示す。

但し、上記の定義において、T が単結合であり、X が酸素原子である場合を除く。; Y は 1 以上の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数 5 ないし 12 の芳香族炭化水素基、または炭素数 3 ないし 7 の脂環式炭化水素基を; 環 Z はさらに 0 から 4 の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数 5 ないし 6 の芳香族炭化水素基をそれぞれ示し; 一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基は、環 Z 上で 3 個の

原子を介して互いに結合するものとする。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患の予防・治療剤；23) 一般式(I)で表される化合物が(2S)-3-[3-([2,4-ジクロロベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸である22)記載の炎症性疾患の予防・治療剤；24) 炎症性疾患が、1. 関節炎リウマチ、2. 多発性硬化症、3. 免疫不全、4. 悪液質、5. 骨関節炎、6. 骨粗鬆症、7. 喘息疾患、および8. アレルギー疾患から選ばれる1の疾患である22)または23)記載の炎症性疾患の予防・治療剤、に関する。

本発明はまた、上記式(I)で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、消化器疾患または炎症性疾患を予防・治療する方法を提供する。

更に、本発明は、上記式(I)で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を、消化器疾患または炎症性疾患の予防・治療剤の製造のために用いる用途を提供する。

尚、本発明に使用する化合物は、WO-A 01-25181(2001年4月12日公開)に記載している。

以下本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異生体などの総ての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。

次に本明細書中で使用される語句について詳細に説明する。

$R^1$ 、 $W$ 、 $R^x$ 、 $R^{x1}$ 、および  $R^{x2}$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアルキル基を示す場合、該アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、*n*-へ

キシル基、i-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、さらに好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基であり、もっとも好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基である。

ここで、「置換基を有していてもよい」とは、具体的には例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲノアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイ



ル基などのアルキルカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアルカノイル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ピリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベン

ゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、ブロモフェニル基などのハロゲノアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基などの置換基で置換されていてよいことを意味する。

「1以上の置換基を有していてもよい」とは、これらの基を任意に組み合わせて1または複数個有していてもよいことを意味し、例えば水酸基、チオール基、ニトロ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アジド基、ホルミル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、スルホニル基などで置換されたアルキル基；アルケニル基；アルキニル基；アルコキシ基なども本願発明中に含まれる。

以下、本願発明中において「置換基を有していてもよい」および「1以上の置換基を有していてもよい」とは上記意味を有するものとする。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基を示す場合、該アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基を示し、具体的には前記アルキル基の末端に酸素原子が結合したものが相当し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブ

ロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、もっとも好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基である。

$R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基を示す場合、該アルキルチオ基とは、炭素数 1 ~ 6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基を示し、具体的には前記アルキル基の末端に硫黄原子が結合したものが相当し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基などが挙げられ、好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基であり、より好ましくは、メチル

チオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、さらに好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基であり、もっとも好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基である。

$R^1$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハイドロキシアルキル基を示す場合、該ハイドロキシアルキル基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位がハイドロキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばハイドロキシメチル基、2-ハイドロキシエチル基、1-ハイドロキシエチル基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハイドロキシアルコキシ基を示す場合、該ハイドロキシアルコキシ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位がハイドロキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばハイドロキシメトキシ基、2-ハイドロキシエトキシ基、1-ハイドロキシエトキシ基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のハイドロキシアルキルチオ基を示す場合、該ハイドロキシアルキルチオ基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位がハイドロキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばハイドロキシメチルチオ基、2-ハイドロキシエチルチオ基、1-ハイドロキシエチルチオ基などが挙げられる。

$R^1$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアミノアルキル基を示す場合、該アミノアルキル基とは、上記炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位がアミノ基で置換された基を示す。具体的には例えばアミノメチル基、2-アミノエチル基、1-アミノエチル基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$ が1以上の置換基を有していてもよい炭素数1ないし6のアミノア

ルコキシ基を示す場合、該アミノアルコキシ基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位がアミノ基で置換された基を示す。具体的には例えばアミノメトキシ基、2-アミノエトキシ基、1-アミノエトキシ基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキルチオ基を示す場合、該アミノアルキルチオ基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位がアミノ基で置換された基を示す。具体的には例えばアミノメチルチオ基、2-アミノエチルチオ基、1-アミノエチルチオ基などが挙げられる。

$R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基を示す場合、該ハロゲン化アルキル基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位が 1 以上のハロゲン原子で置換された基を示す。ここでハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などをいう。具体的には例えばフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1-フルオロエチル基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルコキシ基を示す場合、該ハロゲン化アルコキシ基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位が 1 以上のハロゲン原子で置換された基を示す。具体的には例えばフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、1-フルオロエトキシ基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキルチオ基を示す場合、該ハロゲン化アルキルチオ基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位が 1 以上のハロゲン原子で置換された基を示す。具体的には例えばフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、2-フルオロエチルチオ基、1-フルオロエチルチオ基などが挙げられる。

$R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基を示す場合、該アルコキシアルキル基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分

枝鎖状のアルキル基において、置換可能な部位が上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-エトキシエチル基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルコキシ基を示す場合、該アルコキシアルコキシ基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において、置換可能な部位が上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、1-メトキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、1-エトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基などが挙げられる。

同様にして  $R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキルチオ基を示す場合、該アルコキシアルキルチオ基とは、上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基において、置換可能な部位が上記炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。具体的には例えばメトキシメチルチオ基、エトキシメチルチオ基、1-メトキシエチルチオ基、2-メトキシエチルチオ基、1-エトキシエチルチオ基、2-エトキシエチルチオ基などが挙げられる。

$R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基を示す場合、該シクロアルキル基とは、炭素数 3～7 の環状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

同様にして  $R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基を示す場合、該シクロアルキルオキシ基とは、上記炭素数 3～7 の環状のアルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基が挙げられる。

同様にして  $R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルチオ基を示す場合、該シクロアルキルチオ基とは、上記炭素数 3～7 のシク

ロアルキル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基が挙げられる。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニル基を示す場合、該アルケニル基とは、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を示し、上記炭素数2以上のアルキル基中に2重結合を有する化合物残基をいう。具体的には例えばエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2-イル基、2-ペンテン-2-イル基、3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2-

イル基、2-ペンテン-2-イル基、3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-メチル-1-ペンテン-1-イル基、2-メチル-1-ペンテン-1-イル基、3-メチル-1-ペンテン-1-イル基、4-メチル-1-ペンテン-1-イル基、1-メチル-2-ペンテン-1-イル基、2-メチル-2-ペンテン-1-イル基、3-メチル-2-ペンテン-1-イル基、4-メチル-2-ペンテン-1-イル基、1-メチル-3-ペンテン-1-イル基、2-メチル-3-ペンテン-1-イル基、3-メチル-3-ペンテン-1-イル基、4-メチル-3-ペンテン-1-イル基、1-メチル-4-ペンテン-1-イル基、2-メチル-4-ペンテン-1-イル基、3-メチル-4-ペンテン-1-イル基、4-メチル-4-ペンテン-1-イル基、1-メチル-1-ペンテン-2-イル基、2-メチル-1-ペンテン-2-イル基、3-メチル-1-ペンテン-2-イル基、4-メチル-1-ペンテン-2-イル基、1-メチル-2-ペンテン-2-イル基、2-メチル-2-ペンテン-2-イル基、3-メチル-2-ペンテン-2-イル基、4-メチル-2-ペンテン-2-イル基、1-メチル-3-ペンテン-2-イル基、2-メチル-3-ペンテン-2-イル基、3-メチル-3-ペンテン-2-イル基、4-メチル-3-ペンテン-2-イル基、1-メチル-4-ペンテン-2-イル基、2-メチル-4-ペンテン-2-イル基、3-メチル-4-ペンテン-2-イル基、4-メチル-4-ペンテン-2-イル基、1-メチル-1-ペンテン-3-イル基、2-メチル-1-ペンテン-3-イル基、3-メチル-1-ペンテン-3-イル基、4-メチル-1-ペンテン-3-イル基、1-メチル-2-ペンテン-3-イル基、2-メチル-2-ペンテン-3-イル基、3-メチル-2-ペンテン-3-イル基、4-メチル-2-ペンテン-3-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、1-ヘキセン-2-イル基、1-ヘキセン-3-イル基、1-ヘキセン-4-イル基、1-ヘキセン-5-イル基、1-ヘキセン-6-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-2-イル基、2-ヘキセン-3-イル基、2-ヘキセン-4-イル基、2-ヘキセン-5-イル基、2-ヘキセン-6-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-2-イル基、3-ヘキセン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-



ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基であり、より好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基であり、もっとも好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基である。

同様にして  $R^1$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基を示す場合、該アルケニルオキシ基とは、上記炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-

ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、  
2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロペン-1-イ  
ルオキシ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロペン-1-イル  
オキシ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルオキ  
シ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、  
1-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチ  
ル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-  
ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブテン  
-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブテン-1-イ  
ルオキシ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルオキ  
シ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、  
2-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 1-ジ  
メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1, 3-  
ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、  
3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、  
1, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、  
2, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、  
1, 1-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、  
1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、  
3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1-ペンテン-1-イルオキシ基、2-ペンテ  
ン-1-イルオキシ基、3-ペンテン-1-イルオキシ基、4-ペンテン-1-イルオキシ基、  
1-ペンテン-2-イルオキシ基、2-ペンテン-2-イルオキシ基、3-ペンテン-2-イルオ  
キシ基、4-ペンテン-2-イルオキシ基、1-ペンテン-3-イルオキシ基、2-ペンテン-  
3-イルオキシ基、1-ペンテン-1-イルオキシ基、2-ペンテン-1-イルオキシ基、3-ペ  
ンテン-1-イルオキシ基、4-ペンテン-1-イルオキシ基、1-ペンテン-2-イルオキシ  
基、2-ペンテン-2-イルオキシ基、3-ペンテン-2-イルオキシ基、4-ペンテン-2-イ  
ルオキシ基、1-ペンテン-3-イルオキシ基、2-ペンテン-3-イルオキシ基、1-メチル  
-1-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ペンテン-1-イルオキシ基、3-メチル-

1-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-1-ペンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ペンテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-3-ペンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-4-ペンテン-1-イルオキシ基、2-メチル-4-ペンテン-1-イルオキシ基、3-メチル-4-ペンテン-1-イルオキシ基、4-メチル-4-ペンテン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ペンテン-2-イルオキシ基、2-メチル-1-ペンテン-2-イルオキシ基、3-メチル-1-ペンテン-2-イルオキシ基、4-メチル-1-ペンテン-2-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンテン-2-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンテン-2-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンテン-2-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンテン-2-イルオキシ基、1-メチル-3-ペンテン-2-イルオキシ基、2-メチル-3-ペンテン-2-イルオキシ基、3-メチル-3-ペンテン-2-イルオキシ基、4-メチル-3-ペンテン-2-イルオキシ基、1-メチル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、2-メチル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、3-メチル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、4-メチル-4-ペンテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、2-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、3-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、4-メチル-1-ペンテン-3-イルオキシ基、1-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、2-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、3-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、4-メチル-2-ペンテン-3-イルオキシ基、1-ヘキセン-1-イルオキシ基、1-ヘキセン-2-イルオキシ基、1-ヘキセン-3-イルオキシ基、1-ヘキセン-4-イルオキシ基、1-ヘキセン-5-イルオキシ基、1-ヘキセン-6-イルオキシ基、2-ヘキセン-1-イルオキシ基、2-ヘキセン-2-イルオキシ基、2-ヘキセン-3-イルオキシ基、2-ヘキセン-4-イルオキシ基、2-ヘキセン-5-イルオキシ基、2-ヘキセン-6-イルオキシ基、3-ヘキセン-1-イルオキシ基、3-ヘキセン-2-イルオキシ基、3-ヘキセン-3-イルオキシ基などが挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ

シ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イルオキシ基であり、より好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルオキシ基であり、さらに好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イル

オキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、1-ブテン-4-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基であり、もっとも好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペン-1-イルオキシ基、2-プロペン-1-イルオキシ基、3-プロペン-1-イルオキシ基である。

同様にして  $R^1$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニルチオ基を示す場合、該アルケニルチオ基とは、上記炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-3-ブ

テン-1-イルチオ基、1-ペンテン-1-イルチオ基、2-ペンテン-1-イルチオ基、3-ペン  
テン-1-イルチオ基、4-ペンテン-1-イルチオ基、1-ペンテン-2-イルチオ基、2-  
ペンテン-2-イルチオ基、3-ペンテン-2-イルチオ基、4-ペンテン-2-イルチオ基、  
1-ペンテン-3-イルチオ基、2-ペンテン-3-イルチオ基、1-ペンテン-1-イルチオ基、  
2-ペンテン-1-イルチオ基、3-ペンテン-1-イルチオ基、4-ペンテン-1-イルチオ基、  
1-ペンテン-2-イルチオ基、2-ペンテン-2-イルチオ基、3-ペンテン-2-イルチオ基、  
4-ペンテン-2-イルチオ基、1-ペンテン-3-イルチオ基、2-ペンテン-3-イルチオ基、  
1-メチル-1-ペンテン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ペンテン-1-イルチオ基、3-メチ  
ル-1-ペンテン-1-イルチオ基、4-メチル-1-ペンテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-  
ペンテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ペンテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ペンテ  
ン-1-イルチオ基、4-メチル-2-ペンテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ペンテン-1-  
イルチオ基、2-メチル-3-ペンテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ペンテン-1-イルチ  
オ基、4-メチル-3-ペンテン-1-イルチオ基、1-メチル-4-ペンテン-1-イルチオ基、  
2-メチル-4-ペンテン-1-イルチオ基、3-メチル-4-ペンテン-1-イルチオ基、4-メチ  
ル-4-ペンテン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ペンテン-2-イルチオ基、2-メチル-1-  
ペンテン-2-イルチオ基、3-メチル-1-ペンテン-2-イルチオ基、4-メチル-1-ペンテ  
ン-2-イルチオ基、1-メチル-2-ペンテン-2-イルチオ基、2-メチル-2-ペンテン-2-  
イルチオ基、3-メチル-2-ペンテン-2-イルチオ基、4-メチル-2-ペンテン-2-イルチ  
オ基、1-メチル-3-ペンテン-2-イルチオ基、2-メチル-3-ペンテン-2-イルチオ基、  
3-メチル-3-ペンテン-2-イルチオ基、4-メチル-3-ペンテン-2-イルチオ基、1-メチ  
ル-4-ペンテン-2-イルチオ基、2-メチル-4-ペンテン-2-イルチオ基、3-メチル-4-  
ペンテン-2-イルチオ基、4-メチル-4-ペンテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-ペンテ  
ン-3-イルチオ基、2-メチル-1-ペンテン-3-イルチオ基、3-メチル-1-ペンテン-3-  
イルチオ基、4-メチル-1-ペンテン-3-イルチオ基、1-メチル-2-ペンテン-3-イルチ  
オ基、2-メチル-2-ペンテン-3-イルチオ基、3-メチル-2-ペンテン-3-イルチオ基、  
4-メチル-2-ペンテン-3-イルチオ基、1-ヘキセン-1-イルチオ基、1-ヘキセン-2-イ  
ルチオ基、1-ヘキセン-3-イルチオ基、1-ヘキセン-4-イルチオ基、1-ヘキセン-5-  
イルチオ基、1-ヘキセン-6-イルチオ基、2-ヘキセン-1-イルチオ基、2-ヘキセン-

2-イルチオ基、2-ヘキセン-3-イルチオ基、2-ヘキセン-4-イルチオ基、2-ヘキセン-5-イルチオ基、2-ヘキセン-6-イルチオ基、3-ヘキセン-1-イルチオ基、3-ヘキセン-2-イルチオ基、3-ヘキセン-3-イルチオ基などが挙げられ、好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-3-ブテン-1-イルチオ基であり、より好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロペン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロペン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロペン

-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブテン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブテン-1-イルチオ基であり、さらに好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、1-ブテン-4-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基であり、もっとも好ましくはエテニルチオ基、1-プロペン-1-イルチオ基、2-プロペン-1-イルチオ基、3-プロペン-1-イルチオ基である。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルキニル基を示す場合、該アルキニル基とは、炭素数2〜6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を示し、上記炭素数2以上のアルキル基中に3重結合を有する化合物残基をいう。具体的には例えばエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-2-



ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1,1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1,2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1,3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2,2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3,3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-メチル-1-ペンチン-1-イル基、2-メチル-1-ペンチン-1-イル基、3-メチル-1-ペンチン-1-イル基、4-メチル-1-ペンチン-1-イル基、1-メチル-2-ペンチン-1-イル基、2-メチル-2-ペンチン-1-イル基、3-メチル-2-ペンチン-1-イル基、4-メチル-2-ペンチン-1-イル基、1-メチル-3-ペンチン-1-イル基、2-メチル-3-ペンチン-1-イル基、3-メチル-3-ペンチン-1-イル基、4-メチル-3-ペンチン-1-イル基、1-メチル-4-ペンチン-1-イル基、2-メチル-4-ペンチン-1-イル基、3-メチル-4-ペンチン-1-イル基、4-メチル-4-ペンチン-1-イル基、1-メチル-1-ペンチン-2-イル基、2-メチル-1-ペンチン-2-イル基、3-メチル-1-ペンチン-2-イル基、4-メチル-1-ペンチン-2-イル基、1-メチル-2-ペンチン-2-イル基、2-メチル-2-ペンチン-2-イル基、3-メチル-2-ペンチン-2-イル基、4-メチル-2-ペンチン-2-イル基、1-メチル-3-ペンチン-2-イル基、2-メチル-3-ペンチン-2-イル基、3-メチル-3-ペンチン-2-イル基、4-メチル-3-ペンチン-2-イル基、1-メチル-4-ペンチン-2-イル基、2-メチル-4-ペンチン-2-イル基、3-メチル-4-ペンチン-2-イル基、4-メチル-4-ペンチン-2-イル基、1-メチル-1-ペンチン-3-イル基、2-メチル-1-ペンチン-3-イル基、3-メチル-1-ペンチン-3-イル基、4-メチル-1-ペンチン-3-イル基、1-メチル-2-ペンチン-3-イル基、2-メチル-2-ペンチン-3-イル基、3-メチル-2-ペンチン-3-イル基、4-メチル-2-ペンチン-3-イル基、1-ヘキシシン-1-イル基、1-ヘキシシン-2-イル基、1-ヘキシシン-3-イル基、1-ヘキシシン-4-イル基、1-ヘキシシン-5-イル基、1-ヘキシシン-6-イル基、2-ヘキシシン-1-イル基、2-ヘキシシン-2-イル基、2-ヘキシシン-3-イル基、2-ヘキシシン-4-イル基、2-ヘキシシン-5-イル

基、2-ヘキシシン-6-イル基、3-ヘキシシン-1-イル基、3-ヘキシシン-2-イル基、3-ヘキシシン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基であり、より好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基であり、さらに好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル

基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基であり、もっとも好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基である。

同様にして  $R^1$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基を示す場合、該アルキニルオキシ基とは、上記炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1,1-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1,2-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1,3-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2,2-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、

[illegible]

キシ基、1-ヘキシン-3-イルオキシ基、1-ヘキシン-4-イルオキシ基、1-ヘキシン-5-イルオキシ基、1-ヘキシン-6-イルオキシ基、2-ヘキシン-1-イルオキシ基、2-ヘキシン-2-イルオキシ基、2-ヘキシン-3-イルオキシ基、2-ヘキシン-4-イルオキシ基、2-ヘキシン-5-イルオキシ基、2-ヘキシン-6-イルオキシ基、3-ヘキシン-1-イルオキシ基、3-ヘキシン-2-イルオキシ基、3-ヘキシン-3-イルオキシ基などが挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イルオキシ基であり、より好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオ

キシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルオキシ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルオキシ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルオキシ基であり、さらに好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基、1-ブチン-1-イルオキシ基、1-ブチン-2-イルオキシ基、1-ブチン-3-イルオキシ基、1-ブチン-4-イルオキシ基、2-ブチン-1-イルオキシ基、2-ブチン-2-イルオキシ基であり、もっとも好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピン-1-イルオキシ基、2-プロピン-1-イルオキシ基、3-プロピン-1-イルオキシ基である。

同様にして  $R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルキニルチオ基を示す場合、該アルキニルチオ基とは、上記炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブチ

[illegible]

3-メチル-3-ペンチン-2-イルチオ基、4-メチル-3-ペンチン-2-イルチオ基、1-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、2-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、3-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、4-メチル-4-ペンチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、2-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、3-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、4-メチル-1-ペンチン-3-イルチオ基、1-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、2-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、3-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、4-メチル-2-ペンチン-3-イルチオ基、1-ヘキシン-1-イルチオ基、1-ヘキシン-2-イルチオ基、1-ヘキシン-3-イルチオ基、1-ヘキシン-4-イルチオ基、1-ヘキシン-5-イルチオ基、1-ヘキシン-6-イルチオ基、2-ヘキシン-1-イルチオ基、2-ヘキシン-2-イルチオ基、2-ヘキシン-3-イルチオ基、2-ヘキシン-4-イルチオ基、2-ヘキシン-5-イルチオ基、2-ヘキシン-6-イルチオ基、3-ヘキシン-1-イルチオ基、3-ヘキシン-2-イルチオ基、3-ヘキシン-3-イルチオ基などが挙げられ、好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-エチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1,2-ジメチル-2-ブチン-1-イルチ



オ基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イルチオ基であり、より好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基、1-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-1-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、2-メチル-2-プロピン-1-イルチオ基、1-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-1-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-2-ブチン-1-イルチオ基、1-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、2-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基、3-メチル-3-ブチン-1-イルチオ基であり、さらに好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基、1-ブチン-1-イルチオ基、1-ブチン-2-イルチオ基、1-ブチン-3-イルチオ基、1-ブチン-4-イルチオ基、2-ブチン-1-イルチオ基、2-ブチン-2-イルチオ基であり、もっとも好ましくはエチニルチオ基、1-プロピン-1-イルチオ基、2-プロピン-1-イルチオ基、3-プロピン-1-イルチオ基である。

R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数6ないし12のアリール基を示す場合、該アリール基とは芳香族環基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、as-インダセニル基、s-インダセニル基、アセナフチレニル基などが挙げられる。好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、であり、より好ましくはフェニル基である。

同様にして R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数6ないし12のアリールオキシ基を示す場合、該アリールオキシ基とは、上記炭素数6ないし12のアリール基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、as-インダセニル

オキシ基、s-インダセニルオキシ基、アセナフチレニルオキシ基などが挙げられる。好ましくはフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基であり、より好ましくはフェニルオキシ基である。

同様にして  $R^1$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数6ないし12のアリールチオ基を示す場合、該アリールチオ基とは、上記炭素数6ないし12のアリール基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、as-インダセニルチオ基、s-インダセニルチオ基、アセナフチレニルチオ基などが挙げられる。好ましくはフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基であり、より好ましくはフェニルチオ基である。

$R^1$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアルキルアリール基を示す場合、該アルキルアリール基とは上記炭素数6ないし12のアリール基において、置換可能な部分が上記炭素数1ないし6のアルキル基で置換された基をいい、具体的には例えば、トリル基、キシリル基、クメニル基、メシチル基、シメニル基、スチリル基などが挙げられる。好ましくはトリル基、キシリル基、クメニル基、メシチル基、シメニル基、スチリル基であり、より好ましくはトリル基、キシリル基、クメニル基、メシチル基であり、さらに好ましくはトリル基、キシリル基、クメニル基である。

同様にして  $R^1$  が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアルキルアリールオキシ基を示す場合、該アルキルアリールオキシ基とは、上記炭素数7ないし18のアルキルアリール基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばo-トリルオキシ基、m-トリルオキシ基、p-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、o-クメニルオキシ基、m-クメニルオキシ基、p-クメニルオキシ基、メシチルオキシ基、2,3-シメニル-1-オキシ基、2,4-シメニル-1-オキシ基、2,5-シメニル-1-オキシ基、o-スチリルオキシ基、m-スチリルオキシ基、p-スチリルオキシ基などが挙げられる。好ましくはo-トリルオキシ基、m-トリルオキシ基、p-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ

シ基、*o*-クメニルオキシ基、*m*-クメニルオキシ基、*p*-クメニルオキシ基、メシチルオキシ基、2,3-シメニル-1-オキシ基、2,4-シメニル-1-オキシ基、2,5-シメニル-1-オキシ基、*o*-スチリルオキシ基、*m*-スチリルオキシ基、*p*-スチリルオキシ基であり、より好ましくは *o*-トリルオキシ基、*m*-トリルオキシ基、*p*-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、*o*-クメニルオキシ基、*m*-クメニルオキシ基、*p*-クメニルオキシ基、メシチルオキシ基、*o*-スチリルオキシ基、*m*-スチリルオキシ基、*p*-スチリルオキシ基であり、さらに好ましくは *o*-トリルオキシ基、*m*-トリルオキシ基、*p*-トリルオキシ基、2,3-キシリル-1-オキシ基、2,4-キシリル-1-オキシ基、2,5-キシリル-1-オキシ基、メシチルオキシ基であり、もっとも好ましくは *o*-トリルオキシ基、*m*-トリルオキシ基、*p*-トリルオキシ基である。

同様にして  $R^1$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールチオ基を示す場合、該アルキルアリールチオ基とは、上記炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えば *o*-トリルチオ基、*m*-トリルチオ基、*p*-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、*o*-クメニルチオ基、*m*-クメニルチオ基、*p*-クメニルチオ基、メシチルチオ基、2,3-シメニル-1-チオ基、2,4-シメニル-1-チオ基、2,5-シメニル-1-チオ基、*o*-スチリルチオ基、*m*-スチリルチオ基、*p*-スチリルチオ基などが挙げられる。好ましくは *o*-トリルチオ基、*m*-トリルチオ基、*p*-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、*o*-クメニルチオ基、*m*-クメニルチオ基、*p*-クメニルチオ基、メシチルチオ基、2,3-シメニル-1-チオ基、2,4-シメニル-1-チオ基、2,5-シメニル-1-チオ基、*o*-スチリルチオ基、*m*-スチリルチオ基、*p*-スチリルチオ基であり、より好ましくは *o*-トリルチオ基、*m*-トリルチオ基、*p*-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、*o*-クメニルチオ基、*m*-クメニルチオ基、*p*-クメニルチオ基、メシチルチオ基、*o*-スチリルチオ基、*m*-スチリルチオ基、*p*-スチリルチオ基であり、さらに好ましくは *o*-トリルチオ基、*m*-トリルチオ基、*p*-トリルチオ基、2,3-キシリル-1-チオ基、2,4-キシリル

-1-チオ基、2,5-キシリル-1-チオ基、メシチルチオ基であり、もっとも好ましくはo-トリルチオ基、m-トリルチオ基、p-トリルチオ基である。

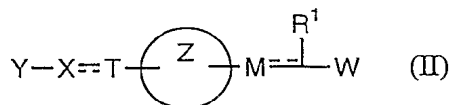
R<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアラルキル基を示す場合、該アラルキル基とは上記炭素数1ないし6のアルキル基において、置換可能な部分が上記炭素数6ないし12のアリール基で置換された基をいい、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基などが挙げられる。好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基であり、より好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基であり、もっとも好ましくはベンジル基、フェネチル基である。

同様にしてR<sup>1</sup>が1以上の置換基を有していてもよい炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基を示す場合、該アラルキルオキシ基とは、上記炭素数7ないし18のアラルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、1-ナフチルエチルオキシ基、2-ナフチルエチルオキシ基、1-ナフチルプロピルオキシ基、2-ナフチルプロピルオキシ基などが挙げられる。好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、1-ナフチルエチルオキシ基、2-ナフチルエチルオキシ基、

1-ナフチルプロピルオキシ基、2-ナフチルプロピルオキシ基であり、より好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基であり、さらに好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基であり、もっとも好ましくはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基である。

同様にして R<sup>1</sup> が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 7 ないし 18 のアラルキルチオ基を示す場合、該アラルキルチオ基とは、上記炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基において、その末端に硫黄原子が結合したものが相当し、具体的には例えばベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基、5-フェニルペンチルチオ基、6-フェニルヘキシルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基、1-ナフチルエチルチオ基、2-ナフチルエチルチオ基、1-ナフチルプロピルチオ基、2-ナフチルプロピルチオ基などが挙げられる。好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基、5-フェニルペンチルチオ基、6-フェニルヘキシルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基、1-ナフチルエチルチオ基、2-ナフチルエチルチオ基、1-ナフチルプロピルチオ基、2-ナフチルプロピルチオ基であり、より好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基、5-フェニルペンチルチオ基、6-フェニルヘキシルチオ基、1-ナフチルメチルチオ基、2-ナフチルメチルチオ基であり、さらに好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニルプロピルチオ基、4-フェニルブチルチオ基であり、もっとも好ましくはベンジルチオ基、フェネチルチオ基である。

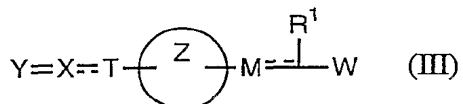
Lが単結合を示す場合は、基Xと基Yが単結合で結合した以下の一般式



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩も

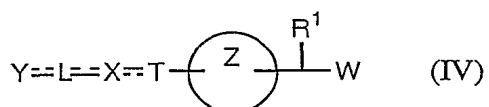
しくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

同様にして L が二重結合をを示す場合は、X と Y が単結合で結合した以下の一般式



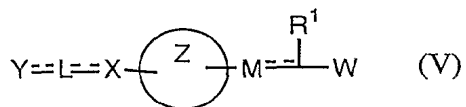
〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

M が単結合をを示す場合は、以下の一般式



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

T が単結合をを示す場合は、以下の一般式



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を示すものとする。

L および M が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基を示す場合、該アルキレン基とは上記炭素数 1 ないし 6 のアルキル基からさらに水素原子を 1 個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチ

レン基であり、より好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基であり、さらに好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基であり、さらにより好ましくはメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基であり、もっとも好ましくはメチレン基、エチレン基である。

同様にして T が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基を示す場合、該アルキレン基とは上記炭素数 1 ないし 3 のアルキル基からさらに水素原子を 1 個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には上記で示した炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基が挙げられる。好ましくはメチレン基、エチレン基、プロピレン基であり、さらに好ましくはメチレン基、エチレン基であり、もっとも好ましくはメチレン基である。

L、M、および X が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基を示す場合、該アルケニレン基とは上記炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基からさらに水素原子を 1 個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などが挙げられる。好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくはビニレン基、プロペニレン基であり、最も好ましくはビニレン基である。

同様にして T が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 3 のアルケニレン基を示す場合、該アルケニレン基とは上記炭素数 2 ないし 3 のアルケニル基からさらに水素原子を 1 個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には上記で示した炭素数 2 ないし 3 のアルケニレン基が挙げられる。好ましくはビニレン基、プロペニレン基であり、さらに好ましくはビニレン基である。

L および M が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルキニレ

ン基を示す場合、該アルキニレン基とは上記炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基からさらに水素原子を 1 個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などが挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、最も好ましくはエチニレン基である。

同様にして T が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 3 のアルキニレン基を示す場合、該アルキニレン基とは上記炭素数 2 ないし 3 のアルキニル基からさらに水素原子を 1 個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には上記で示した炭素数 2 ないし 3 のアルキニレン基が挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基である。

$R^{w1}$ 、 $R^{w2}$ 、 $R^x$ 、 $R^{x1}$  および  $R^{x2}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基を示す場合、該脂肪族アシル基とは上記炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、上記炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基または上記炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基において、その末端にカルボニル基が結合したものが相当し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基などの基が挙げられる。好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基であり、より好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基であり、もっとも好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。

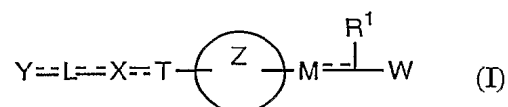
$R^{w1}$ 、 $R^{w2}$ 、 $R^x$ 、 $R^{x1}$  および  $R^{x2}$  が 1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基を示す場合、該芳香族アシル基とは上記炭素数 5 ないし 12 の



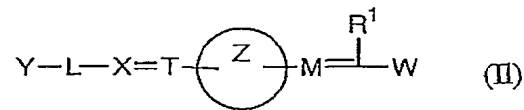
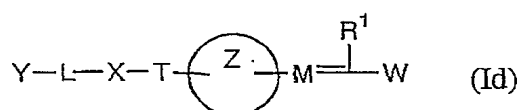
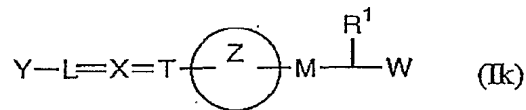
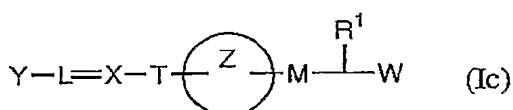
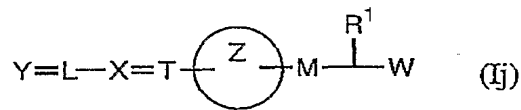
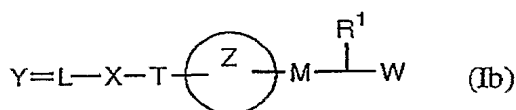
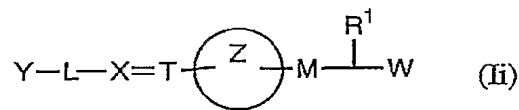
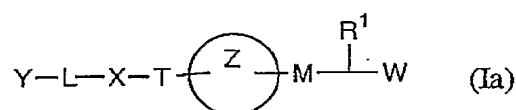
アリール基において、その末端にカルボニル基または上記炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基からさらに水素原子を 1 個除いて誘導される基が結合したものが相当し、具体的には例えばベンゾイル基、o-トルオイル基、m-トルオイル基、p-トルオイル基、シンナモイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基などが挙げられる。好ましくはベンゾイル基、o-トルオイル基、m-トルオイル基、p-トルオイル基、シンナモイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基であり、より好ましくはベンゾイル基、o-トルオイル基、m-トルオイル基、p-トルオイル基、シンナモイル基であり、さらに好ましくはベンゾイル基、シンナモイル基であり、もっとも好ましくはベンゾイル基である。

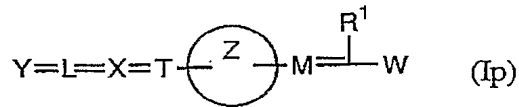
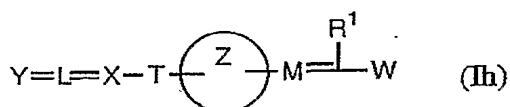
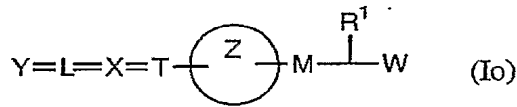
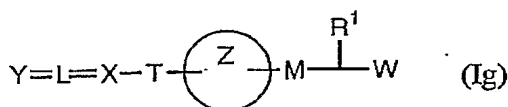
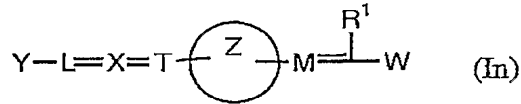
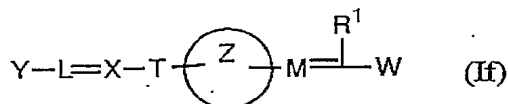
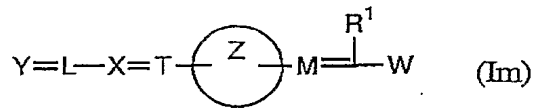
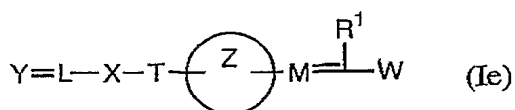
\_\_\_\_\_

は、単結合または二重結合を示す。従って、以下の一般式 (I)



〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表される本発明化合物は、以下の各一般式





〔式中の記号は前記定義に同じである。〕で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を包含する。

Q は酸素原子または硫黄原子を示す。従って一般式-CQ-はカルボニル基またはチオカルボニル基を意味する。

Y は 1 以上の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数 5 ないし 12 の芳香族炭化水素基を示す場合、該芳香族炭化水素基とは上記炭素数 6 ないし 12 のアリール基または上記炭素数 6 ないし 12 のアリール基において、置換可能な部分が上記炭素数 1 ないし 6 の脂肪族炭化水素基で置換された基をいい（但し芳香族炭化水素基として炭素数 12 を越えることはなく、該脂肪族炭化水素基は 1 価およびそれ以上の価の基も含む。）、具体的には例えば、フェニル基、o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、o-クメニル基、m-クメニル基、p-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、as-インダセニル基、s-インダセニル基、アセナフチレニル基などが挙げられる。好ましくはフェニル基、o-トリル

基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、*as*-インダセニル基、*s*-インダセニル基、アセナフチレニル基であり、より好ましくはフェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはフェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ベンジリデン基、スチリル基、シンナミル基、シンナミリデン基であり、さらに好ましくはフェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、メシチル基、シメニル基、*o*-クメニル基、*m*-クメニル基、*p*-クメニル基、ベンジル基、フェネチル基であり、もっとも好ましくはフェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、2,3-キシリル基、2,4-キシリル基、2,5-キシリル基、ベンジル基である。

ここで、ヘテロ原子とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リンであり、より好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子であり、さらに好ましくは硫黄原子、窒素原子である。

以下本明細書中において、「1以上のヘテロ原子を有していてもよい」における

ヘテロ原子とは、上記定義を意味する。

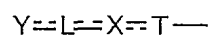
従って、Yが1以上のヘテロ原子を有する炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基を示す場合を具体的に示すと、例えば、ピリジン、チオフエン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、インダゾール、クロメン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、フタラジン、プリン、プテリジン、チエノフラン、イミダゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピリドピリミジンなどが挙げられ、好ましくはピリジン、チオフエン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、インダゾール、クロメン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、フタラジン、プリン、プテリジン、チエノフラン、イミダゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピリドピリミジンであり、より好ましくはピリジン、チオフエン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾールであり、さらに好ましくはチオフエン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、インドール、イソインドール、インダゾールであり、さらにより好ましくはチオフエン、フラン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、インドールであり、

もっとも好ましくはオキサゾール、インドールである。

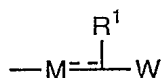
Y が 1 以上の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数 3 ないし 7 の脂環式炭化水素基を示す場合、該脂環式炭化水素基とは炭素数 3~7 の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基などが挙げられる。好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基であり、さらに好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基であり、もっとも好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基である

環 Z がさらに 0 から 4 の置換基を有していてもよく、1 以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数 5 ないし 6 の芳香族炭化水素基を示す場合、上記炭素数 5 ないし 12 の芳香族炭化水素基における、炭素数 5 ないし 6 の芳香族炭化水素基が該当し、具体的には例えばフェニル基が挙げられる。ここで、環 Z が 1 以上のヘテロ原子を有する炭素数 5 ないし 6 の芳香族炭化水素基とは、具体的には例えばピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられる。好ましくはピリジン、チオフェン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンであり、より好ましくはピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンである。

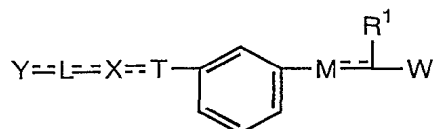
ここで、一般式



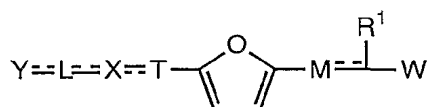
(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基は、環 Z 上で 3 個の原子を介して互いに結合するものとする。具体的には例えば環 Z がベンゼン環の場合は、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で表される化合物を示し、従って、環 Z がベンゼン環の場合は、上記のそれぞれの基は互いに m 位で結合するものである。また、環 Z が例えばフラン環の場合は、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で表される化合物のように、それぞれの基の間に 3 つの原子を介して結合することを意味する。但し、このフラン環の場合、酸素原子の位置は上記の化合物の位置に限定されるものではない。

本願発明において塩とは、種類は特に限定されないが具体的に挙げると、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、蔞酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、N -メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス (ヒドロキシメチルアミノ) メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；マグネ

シウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。好ましくは薬理学的に許容できる塩である。

薬理学的に許容できる塩としては、特に種類は限定されないがたとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

本発明においてエステルとは一般式 (I) における  $\text{W}$  のカルボキシル基のエステルを意味する。これは有機合成上通常用いられるものであれば特に限定されず、生理学上許容され、そして生理的条件下で加水分解されるエステル基を含むもので、具体的には例えば、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、ベンジル基などの炭素数 7 ないし 20 のアラルキル基、炭素数 7 ないし 20 のヘテロアリールアルキル基、4-メトキシベンジル基、アルカノイルオキシアルキル基、例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基またはピバロキシメチル基、アルコキシカルボニルオキシアルキル基、例えばメトキシカルボニルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基または 2-メトキシカルボニルオキシエチル基、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソ-4-イル) -メチル基などを挙げることができる。

消化器疾患とは、具体的には例えば 1) 潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎、胃炎などの消化管の炎症性疾患、2) 消化管の良性腫瘍、消化管のポリープ、遺伝的ポ

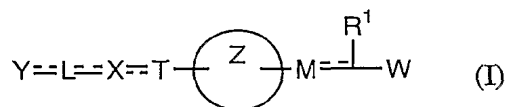
リポース症候群、結腸癌、直腸癌、胃癌などの消化管の増殖性疾患、および3) 十二指腸潰瘍、胃潰瘍、食道潰瘍、逆流性食道炎、ストレス潰瘍およびびらん、薬剤によるびらん、Zollinger-Ellison 症候群などの消化管の潰瘍性疾患などが挙げられる。

炎症性疾患とは、1) 関節炎リウマチ、2) 多発性硬化症、3) 免疫不全、4) 悪液質、5) 骨関節炎、6) 骨粗鬆症、7) 喘息疾患、8) アレルギー疾患、および9) 消化管の炎症性疾患などが挙げられる。

直腸投与用の製剤とは、直腸に直接又は間接的に投与できる製剤であれば限定されないが、具体的には例えば、坐剤が挙げられる。

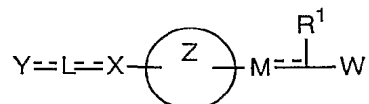
本発明において、前記一般式 (I) を有するカルボン酸誘導体、その薬理学上許容される塩もしくはその薬理学上許容されるエステルが溶媒和物を形成する場合は、それらもすべて本発明に含まれる。

一般式(I)



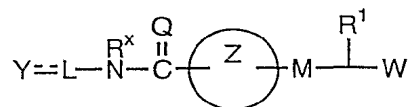
(式中の記号は前記定義に同じ基を示す。) で表される本発明化合物は定法により合成することができるが、例えば以下の方法で合成することができる。

A. 一般式(I)において T が単結合である、一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基を示す。) で表される本発明化合物の製造法。

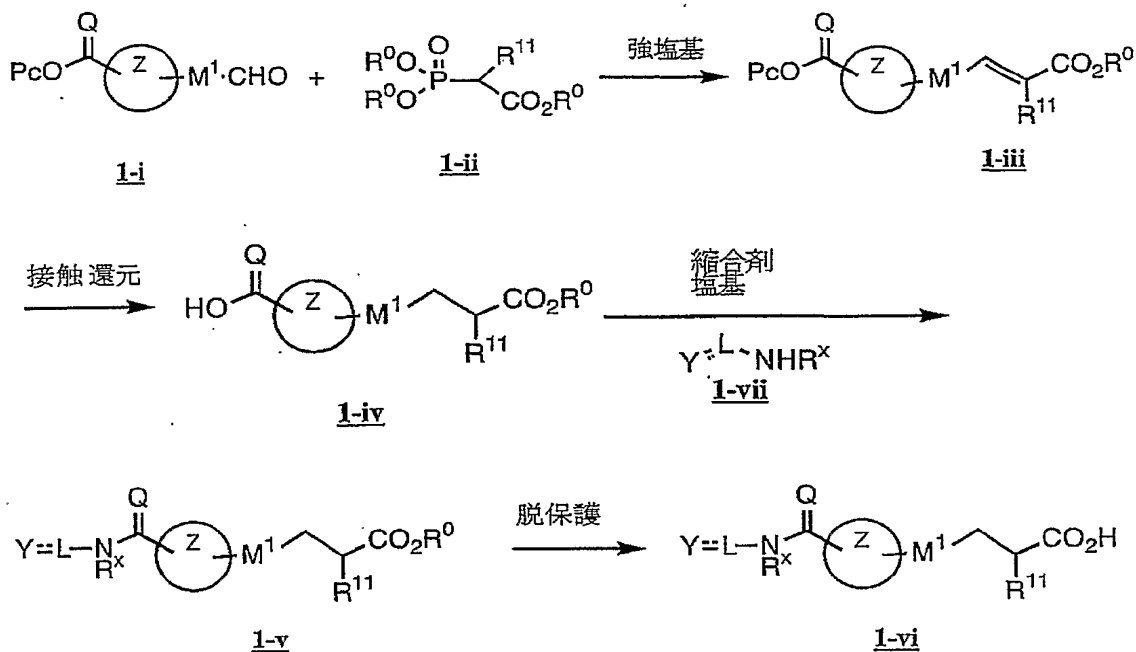
具体的には本発明中、以下の一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。) で表される化合物は例えば以下の一般製造法 A(1)または A(2)で合成することができる。

一般製造法 A(1)





式中、各記号は前記定義に同じ基を、Pcはカルボキシル基の保護基を、M<sup>1</sup>は単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし5のアルキレン基、炭素数2ないし5のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし5のアルキニレン基を、R<sup>0</sup>は炭素数1ないし6のアルキル基を、R<sup>11</sup>は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示し；一般式PcOCQ-（ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基と、一般式-M<sup>1</sup>CHO（ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基は環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。

一般式(1-iii)の化合物は、一般式(1-i)の化合物に一般式(1-ii)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式(1-ii)の化合物と一般式(1-i)である化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷-50℃で行うことが出来る。

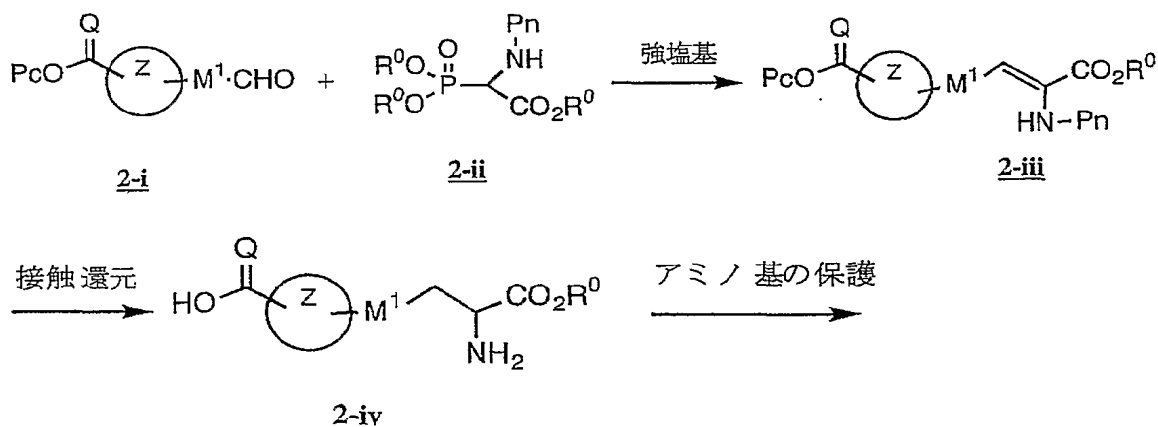
一般式(1-iv)の化合物は一般式(1-iii)の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

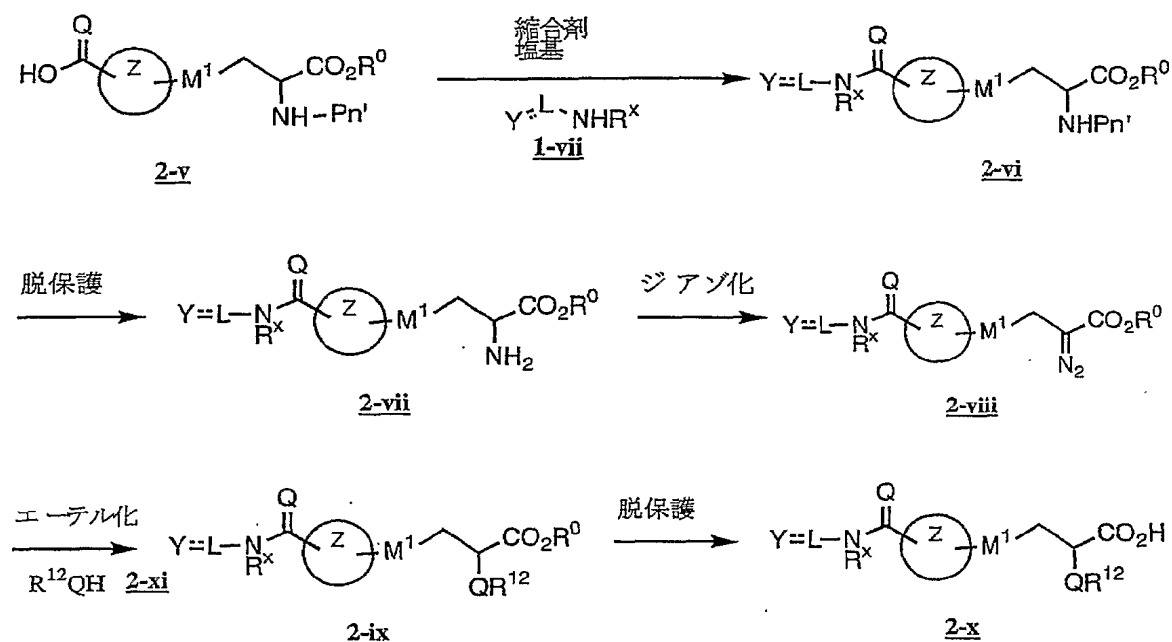
一般式(1-v)の化合物は一般式(1-iv)の化合物に一般式(1-vii)の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことが出来る。

一般式(1-vi)の化合物は一般式(1-v)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことが出来る。

#### 一般製造法A(2)





式中、各記号は前記定義に同じ基を、Pn および Pn' はそれぞれ異なってアミノ基の保護基を、 $R^{12}$  は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のハイドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基をそれぞれ示し；一般式  $PcOCQ-$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基と、一般式  $-M^1CHO$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基は環 Z 上で 3 個の原子を介して互いに結合するものとする。

一般式(2-iii)の化合物は、一般式(2-i)の化合物に一般式(2-ii)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式(2-ii)である化合物と一般式(2-i)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-

ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷-50℃で行うことが出来る。

一般式(2-iv)の化合物は一般式(2-iii)の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。反応温度としては氷冷下から室温でおこなうことが出来る。

一般式(2-v)の化合物は一般式(2-iv)の化合物とジ-t-ブチルジカーボネートを反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばエタノール、メタノール中で有機塩基、例えばトリエチルアミン等の存在下で一般式(2-iv)の化合物とジ-t-ブチルジカーボネートを反応させることにより行うことが出来る。反応温度としては氷冷から 50℃で行うことが出来る。

一般式(2-vi)の化合物は一般式(2-v)の化合物に一般式(1-vii)の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことが出来る。

一般式(2-vii)の化合物は、有機溶媒、例えばメタノール、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチル等中で一般式(2-vi)の化合物を塩酸等と反応させることにより製造できる。反応温度としては氷冷から室温で行うことが出来る。

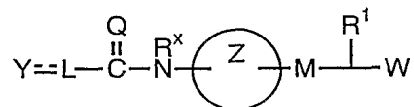
一般式(2-viii)の化合物は一般式(2-vii)の化合物と亜硝酸イソアミルとの反応により製造できる。

反応はクロロホルム等の有機溶媒中、酢酸等有機酸の存在下で一般式(2-vii)の化合物に亜硝酸イソアミルを加えることにより行うことが出来る。反応温度としては氷冷から 50℃で行うことが出来る。

一般式(2-ix)の化合物は一般式(2-viii)の化合物と一般式(2-xi)の化合物をロジウムアセテートの存在下加熱還流することにより製造できる。

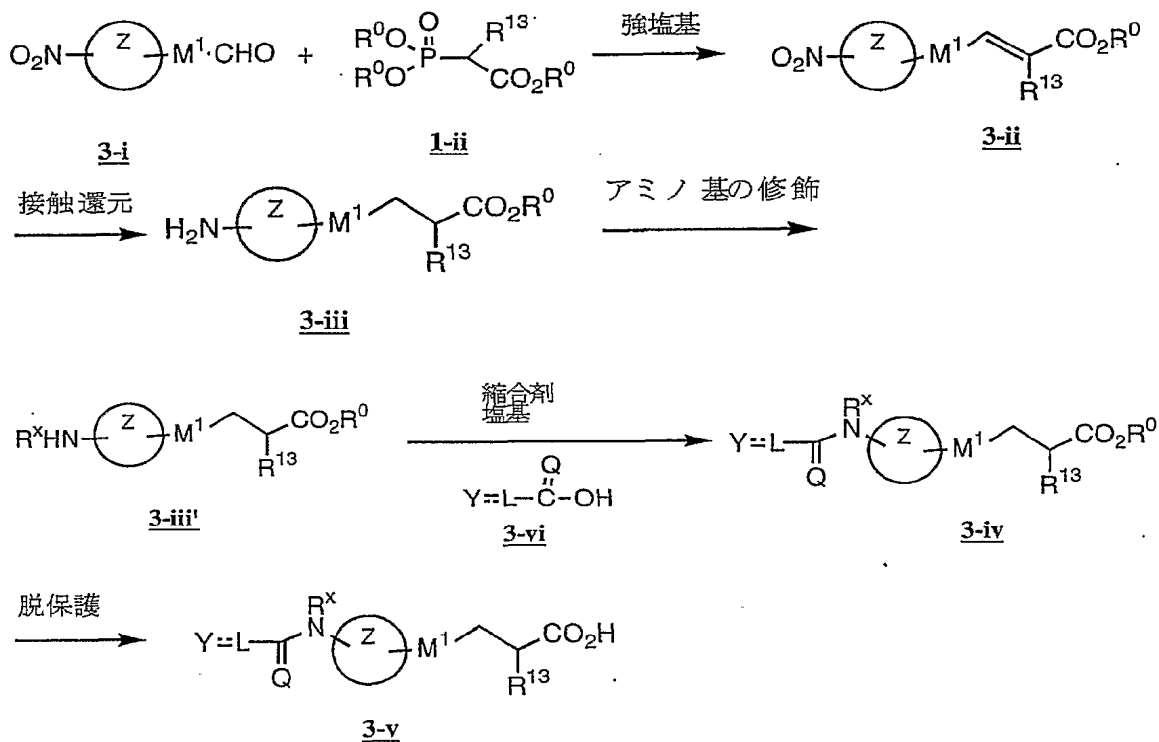
一般式(2-x)の化合物は一般式(2-ix)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことができる。

本発明中、以下の一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。)で表される化合物は例えば以下の一般製造法A(3)で合成することができる。

### 一般製造法A(3)



式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{13}$ は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2な

いし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基をそれぞれ示し；式  $O_2N-$  で示される基と、一般式  $-M^1CHO$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基は環 Z 上で 3 個の原子を介して互いに結合するものとする。

一般式(3-ii)の化合物は、一般式(3-i)の化合物に一般式(1-ii)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式(1-ii)である化合物と一般式(3-i)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷-50℃で行うことが出来る。

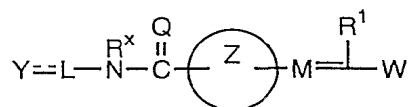
一般式(3-iii)の化合物は一般式(3-ii)の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

一般式(3-iv)の化合物は一般式(3-iii)の化合物に一般式(3-vi)の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン等中で縮合剤、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-50℃で行うことが出来る。

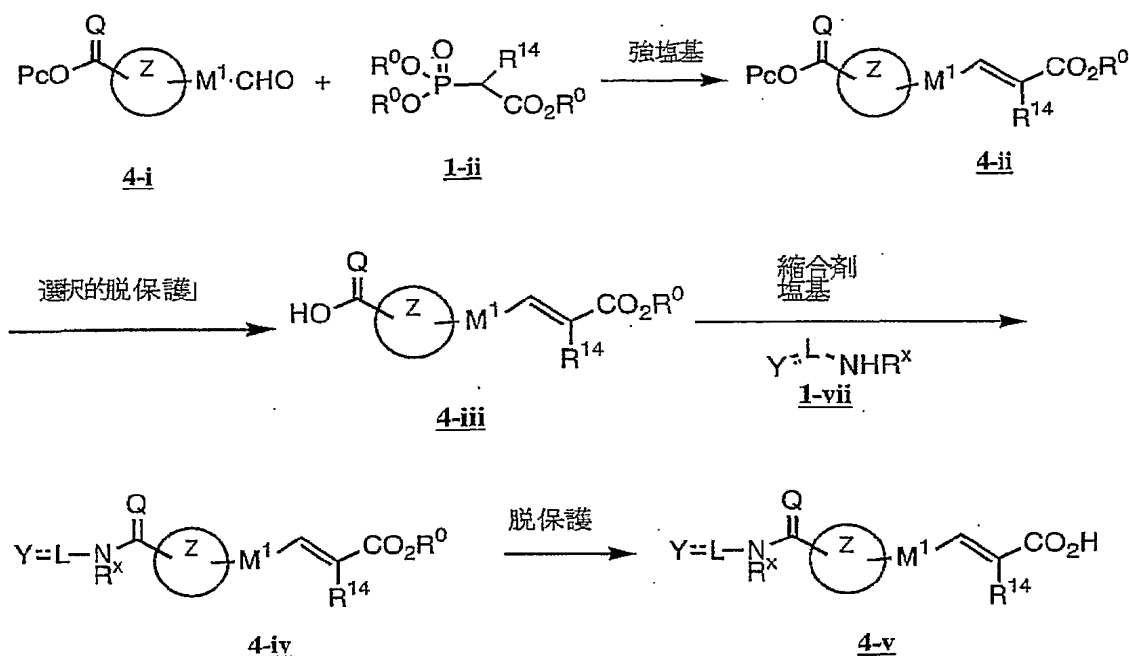
一般式(3-v)の化合物は一般式(3-iv)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことが出来る。

本発明中、以下の一般式



（式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。）で表される化合物は例えば以下の一般製造法 A(4)で合成することができる。

#### 一般製造法 A(4)



式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{14}$ は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示し；一般式  $\text{PcO} \begin{array}{c} \text{Q} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{---}$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基と、一般式  $\text{---M}^1 \text{CHO}$ （ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す）で示される基は環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。

一般式(4-ii)の化合物は、一般式(4-i)の化合物に一般式(1-ii)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式(1-ii)である化合物と一般式(4-i)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷-50℃で行

うことが出来る。

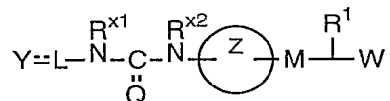
一般式(4-iii)の化合物は、一般式(4-ii)の化合物を有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等中で、トリフルオロ酢酸等の有機酸で処理することにより製造できる。

一般式(4-iv)の化合物は一般式(4-iii)の化合物に一般式(1-vii)の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことが出来る。

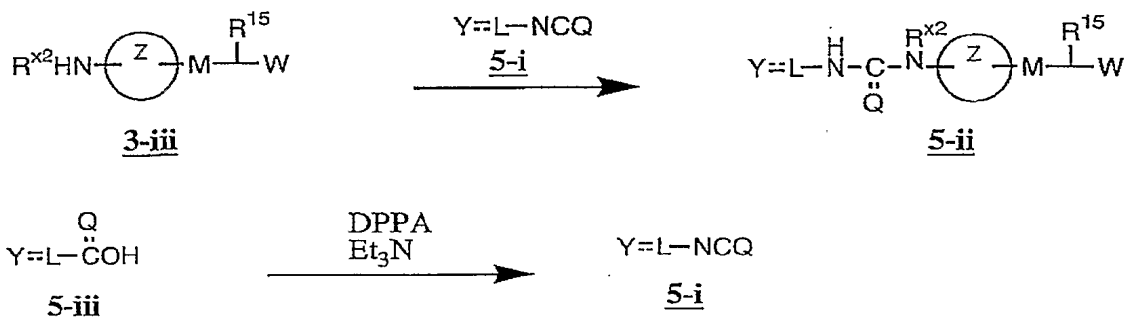
一般式(4-v)の化合物は一般式(4-iv)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことが出来る。

本発明中、以下の一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。)で表される化合物は例えば以下の一般製造法A(5)で合成することができる。

#### 一般製造法A(5)



式中、各記号は前記定義に同じ基を、R<sup>15</sup>は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル



基、水酸基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基をそれぞれ示し; 一般式  $R^{12}HN-$  (ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基と、一般式  $MCH(R^{15})W$  (ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基は環 Z 上で 3 個の原子を介して互いに結合するものとする。]

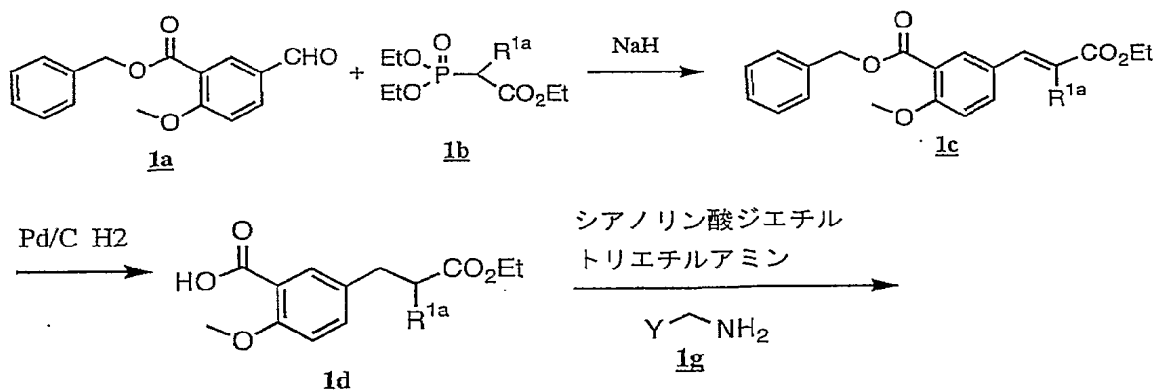
一般式(5-ii)の化合物は一般式(3-iii)の化合物と一般式(5-i)の化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中で反応させることにより合成できる。反応温度としては室温から 50℃で行うことが出来る。

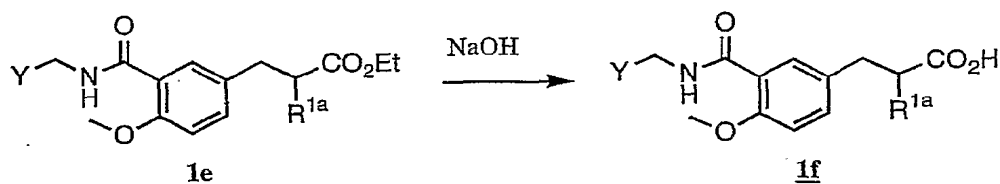
一般式(5-i)の化合物は一般式(5-iii)の化合物にアジ化ジフェニルホスホリル (DPPA) などを反応させることにより合成できる。

反応は有機溶媒例えばトルエン、テトラヒドロフラン等中で有機塩基、例えばトリエチルアミン存在下で行うことが出来る。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

次に、より具体的に本発明化合物の一般的合成方法を述べる。本発明化合物は以下のような一般合成法により、また通常の有機合成手法により製造することができる。

#### 製造法 A(1)





式中の記号は前記定義に同じ意味を、また  $R^{1a}$  は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基をそれぞれ示す。

一般式(1c)の化合物は、一般式(1a)の化合物に一般式(1b)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式(1b)の化合物と一般式(1a)である化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷から 50℃で行うことが出来る。

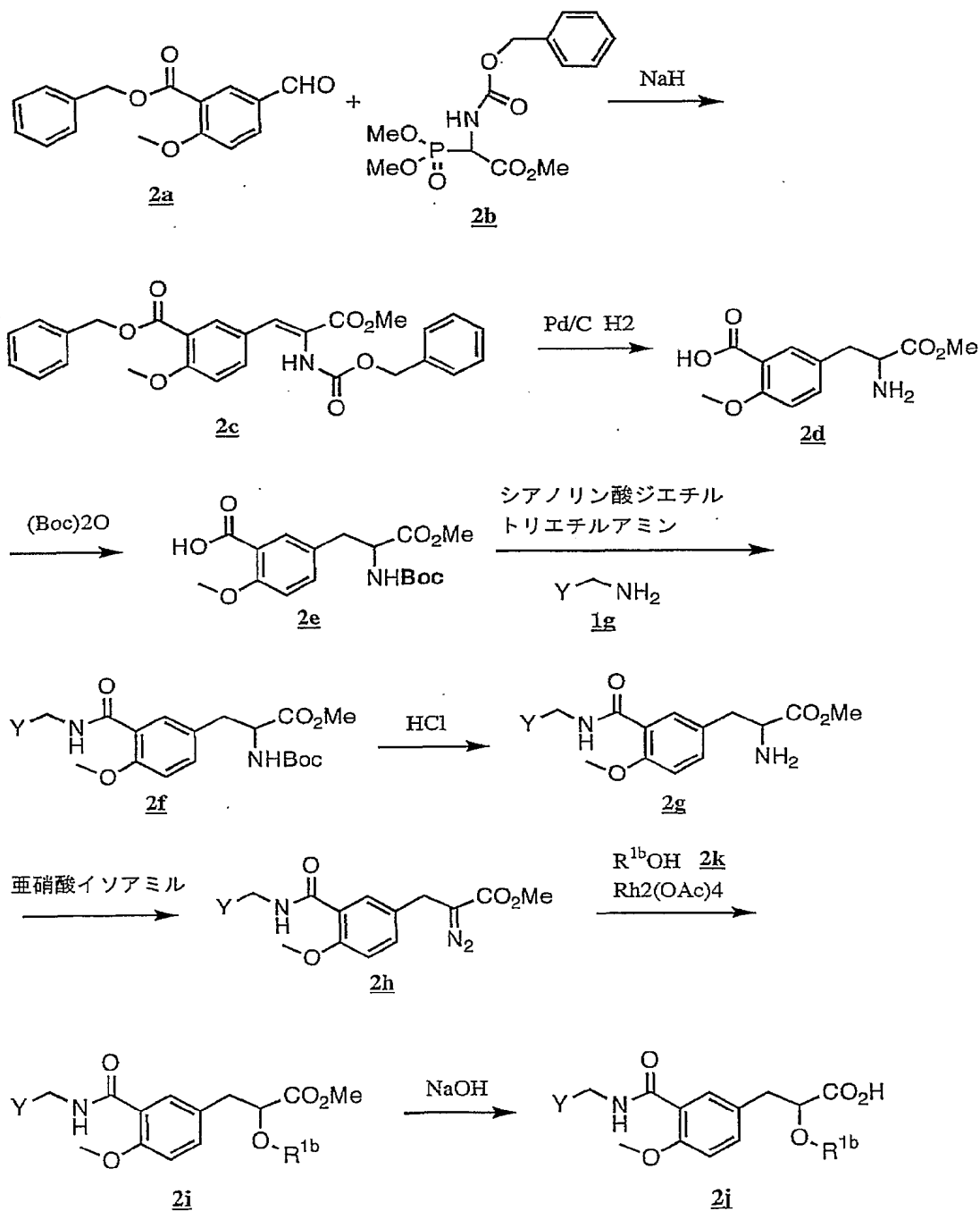
一般式(1d)の化合物は一般式(1c)の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

一般式(1e)の化合物は一般式(1d)の化合物に一般式(1g)の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷から室温で行うことが出来る。

一般式(1f)の化合物は一般式(1e)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことができる。

#### 製造法A(2)



式中の記号は前記定義に同じ意味を、また  $R^{1b}$  は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基をそれぞれ示す。

一般式(2c)の化合物は、一般式(2a)の化合物に一般式(2b)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式(2b)である化合物と一般式(2a)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、*t*-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷から 50℃で行うことが出来る。

一般式(2d)の化合物は一般式(2c)の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。反応温度としては氷冷下から室温でおこなうことが出来る。

一般式(2e)の化合物は一般式(2d)の化合物とジ-*t*-ブチルジカーボネートを反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばエタノール、メタノール中で有機塩基、例えばトリエチルアミン等の存在下で一般式(2d)の化合物とジ-*t*-ブチルジカーボネートを反応させることにより行うことが出来る。反応温度としては氷冷から 50℃で行うことが出来る。

一般式(2f)の化合物は一般式(2e)の化合物に一般式(1g)の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷から室温で行

うことが出来る。

一般式(2g)の化合物は、有機溶媒、例えばメタノール、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチル等中で一般式(2f)の化合物を塩酸等と反応させることにより製造できる。反応温度としては氷冷から室温で行うことが出来る。

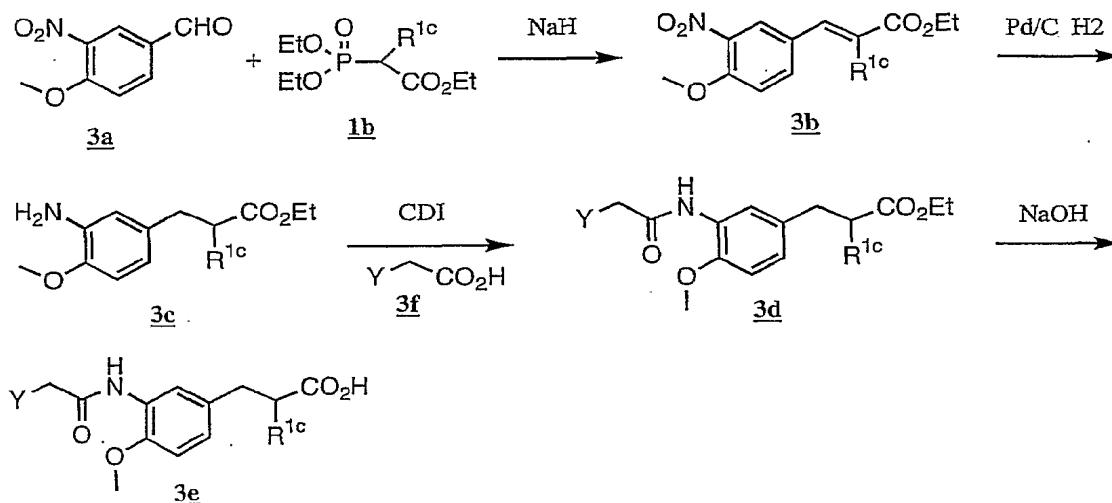
一般式(2h)の化合物は一般式(2g)の化合物と亜硝酸イソアミルとの反応により製造できる。

反応はクロロホルム等の有機溶媒中、酢酸等有機酸の存在下で一般式(2g)の化合物に亜硝酸イソアミルを加えることにより行うことが出来る。反応温度としては氷冷から 50℃で行うことが出来る。

一般式(2i)の化合物は一般式(2h)の化合物と一般式(2k)の化合物をロジウムアセテートの存在下加熱還流することにより製造できる。

一般式(2j)の化合物は一般式(2i)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

#### 製造法 A(3)



式中の記号は前記定義に同じ意味を、また R<sup>1c</sup> は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数

1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基をそれぞれ示す。

一般式(3b)の化合物は、一般式(3a)の化合物に一般式(1b)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式(1b)である化合物と一般式(3a)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷から 50℃で行うことが出来る。

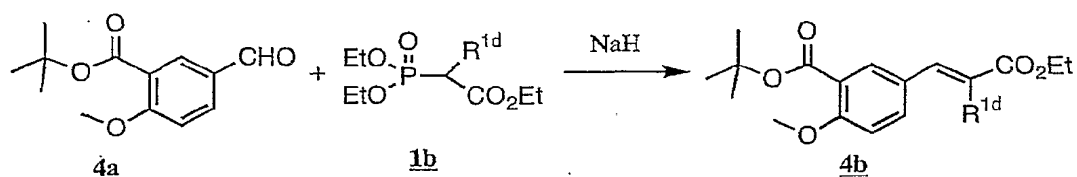
一般式(3c)の化合物は一般式(3b)の化合物をエタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

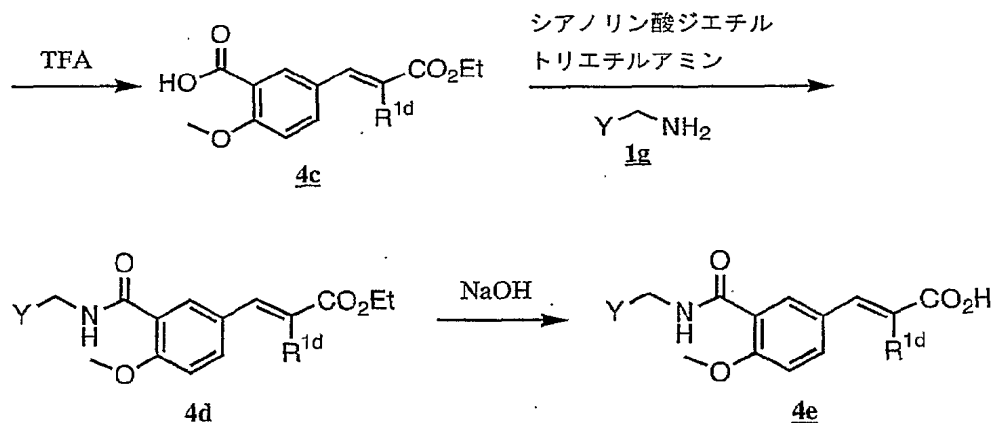
一般式(3d)の化合物は一般式(3c)の化合物に一般式(3f)の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン等中で縮合剤、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷から 50℃で行うことが出来る。

一般式(3e)の化合物は一般式(3d)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

#### 製造法 A(4)





式中の記号は前記定義に同じ意味を、また  $R^{1d}$  は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアラルキル基をそれぞれ示す。

一般式(4b)の化合物は、一般式(4a)の化合物に一般式(1b)の化合物を反応させることにより製造できる。

反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等中一般式(1b)である化合物と一般式(4a)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の存在下で行うことが出来る。反応温度としては氷冷から 50℃で行うことが出来る。

一般式(4c)の化合物は、一般式(4b)の化合物を有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等中で、トリフルオロ酢酸等の有機酸で処理することにより製造できる。

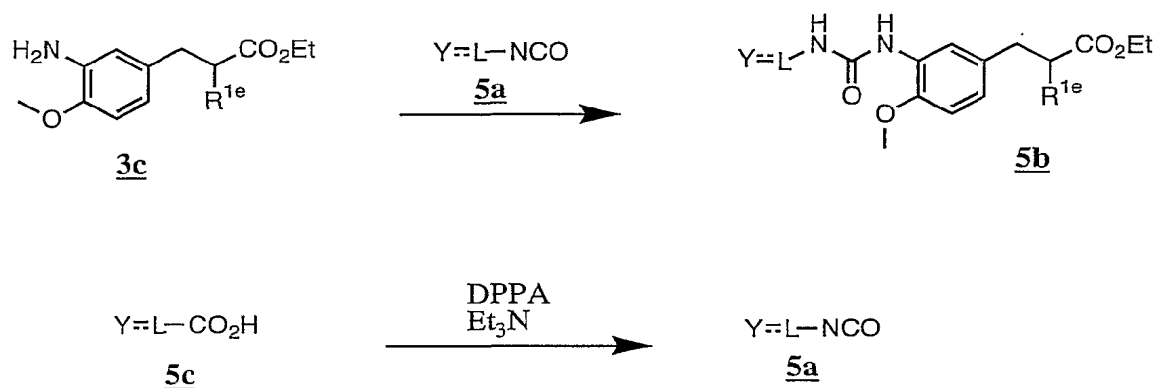
一般式(4d)の化合物は一般式(4c)の化合物に一般式(1g)の化合物を作用させることにより製造できる。

反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中

で縮合剤、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷から室温で行うことが出来る。

一般式(4e)の化合物は一般式(4d)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

#### 製造法 A (5)



式中、各記号は前記定義に同じ基を、R<sup>1e</sup>は水素原子、保護基で保護された水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、水酸基が保護基で保護された炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、アミノ基が保護基で保護された炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数2ないし12のアルコキシアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアラルキル基をそれぞれ示す。

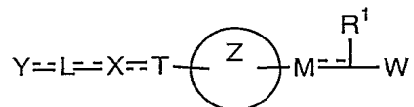
一般式(5b)の化合物は一般式(3c)の化合物と一般式(5a)の化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中で反応させることにより合成できる。反応温度としては室温から50℃で行うことが出来る。

一般式(5a)の化合物は一般式(5c)の化合物にアジ化ジフェニルホスホリル (DPPA) を反応させることにより合成できる。



反応は有機溶媒例えばトルエン、テトラヒドロフラン等中で有機塩基、例えばトリエチルアミン存在下で行うことが出来る。反応温度としては室温から加熱還流下で行うことが出来る。

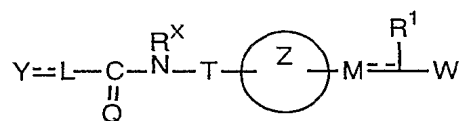
B. 一般式(I)においてTが単結合以外である、一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基を示す。) で表される本発明化合物の製造法。

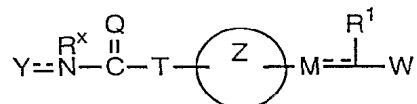
以下、本発明化合物の一般的合成法を述べる。

具体的には本発明中、以下の一般式



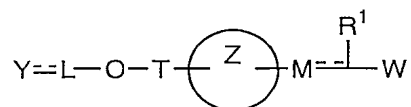
(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。) で表される化合物は例えば以下の製造法 B(1)、B(6)または B(7)で合成することができる。

具体的には本発明中、以下の一般式



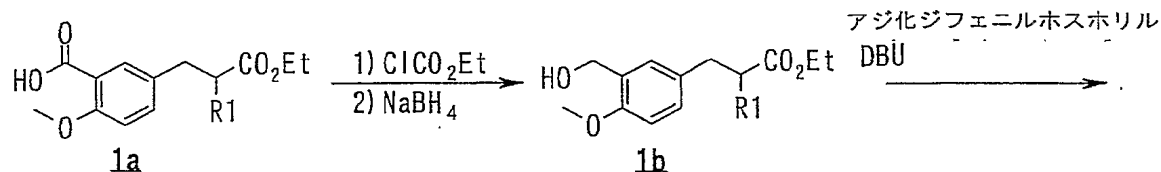
(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。) で表される化合物は例えば以下の製造法 B(3)で合成することができる。

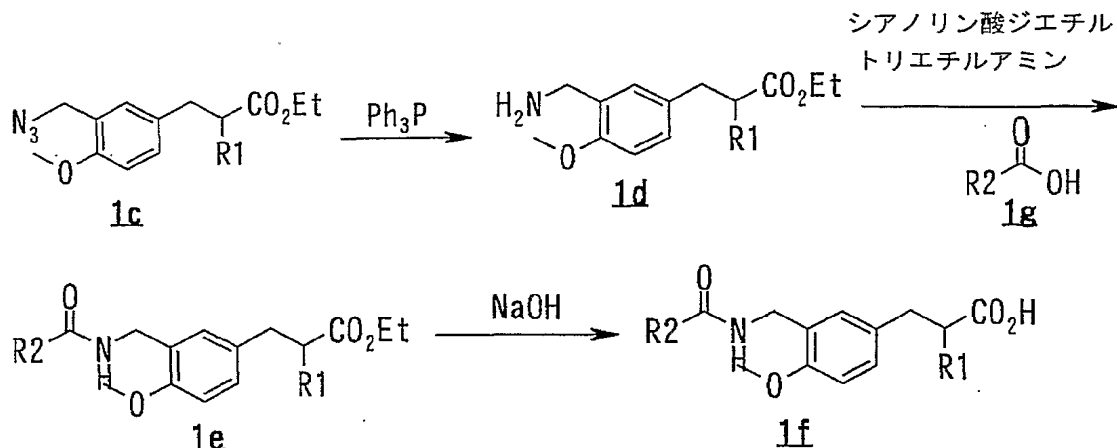
具体的には本発明中、以下の一般式



(式中の記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。) で表される化合物は例えば以下の製造法 B(4)または B(5)で合成することができる。

#### 製造法 B(1)





式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^2$ は上記に示した Y-L-基または Y=L-基に対応する基をそれぞれ示す。

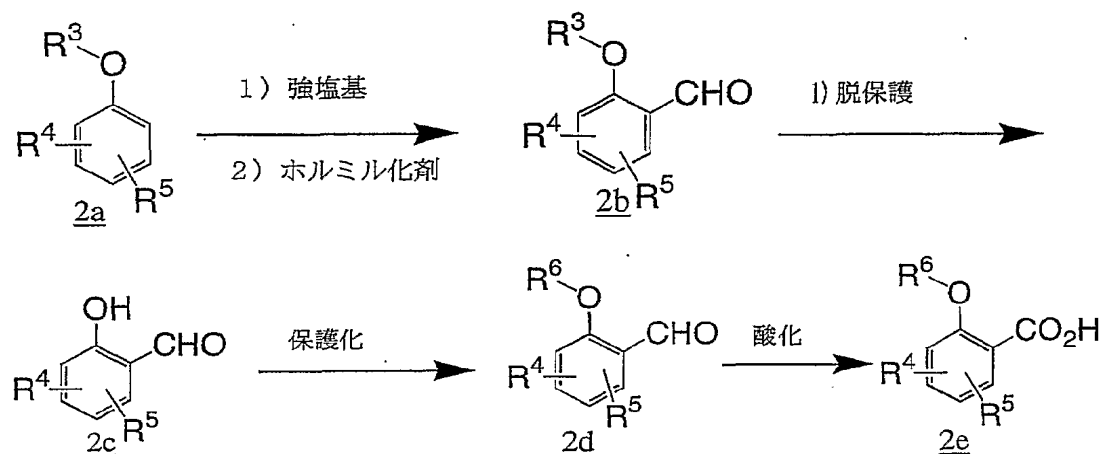
一般式(1b)の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式(1a)の化合物にクロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル等を反応させることにより酸無水物とした後、水素化ホウ素ナトリウム、水素下ホウ素カリウム等で還元することにより製造できる。

一般式(1c)の化合物はトルエン等の有機溶媒中、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン等の有機塩基存在下で一般式(1b)の化合物とアジ化ジフェニルホスホリルと反応させることにより製造できる。

一般式(1d)の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式(1c)の化合物にトリフェニルホスフィンを作用させることにより製造できる。

一般式(1e)の化合物は一般式(1d)の化合物に一般式(1g)の化合物を作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことができる。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことができる。

一般式(1f)の化合物は一般式(1e)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことができる。

製造法 B (2)

式中、 $\text{R}^3$ は水酸基の保護基を、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は前記 Y における置換基をそれぞれ示す。

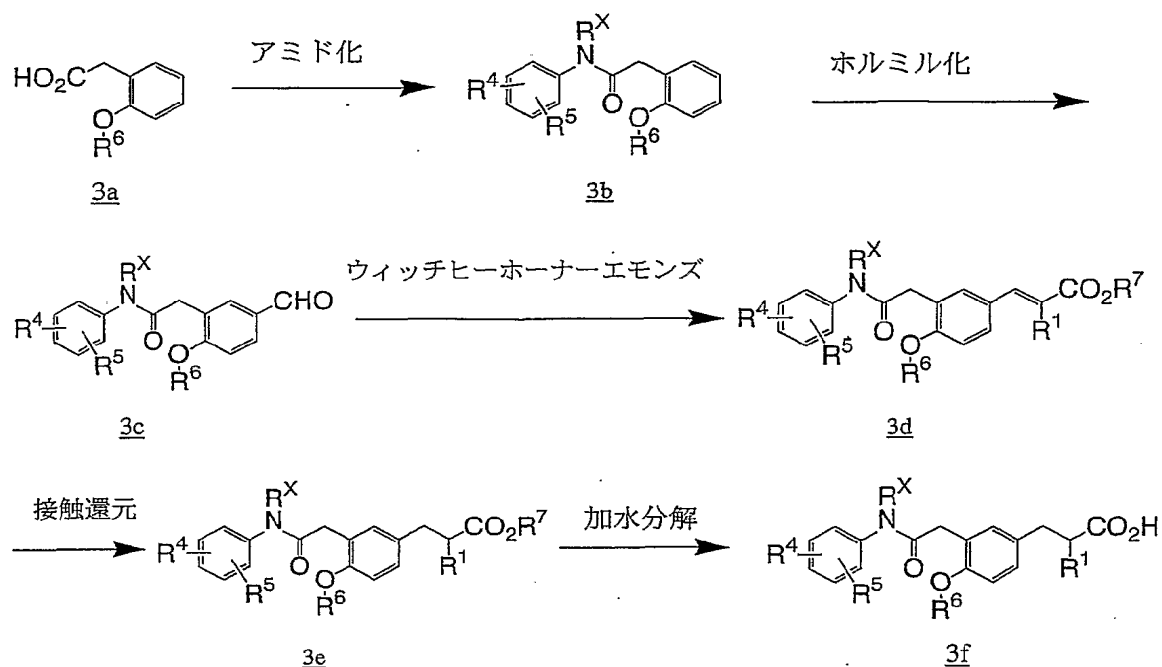
一般式(2b)の化合物は、一般式(2a)に無水ジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどの溶媒中ノルマルブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基を作用させ、アルコキシ基のオルト位をリチオ化した後、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどのホルミル化剤を反応させることにより製造出来る。反応温度としては $-78^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ で行うことが出来る。

一般式(2c)の化合物は一般式(2b)の化合物の $\text{R}^1$ がメトキシメチル基などの場合、アセトンやテトラヒドロフランなどの溶媒中、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの酸を作用させて得ることが出来る。

一般式(2d)の化合物は一般式(2c)の化合物に、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、*N*-メチルピロリドンなどの溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基を作用させた後、ヨウ化メチルなどのハロゲン化アルキルなどを反応させることにより得ることが出来る。反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行うことが出来る。

一般式(2e)の化合物は一般式(2d)の化合物をジメチルスルホキシドとリン酸二水素ナトリウム水溶液の混合溶媒中、亜塩素酸ナトリウムなどの酸化剤を作用させることにより得ることが出来る。

製造法 B (3)



式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $R^6$ -基は前記環 Z 上の置換基を、 $R^7$ はカルボキシル基の保護基をそれぞれ示す。

一般式(3b)の化合物は、一般式(3a)の化合物に塩化チオニルや二塩化オキサリルなどの酸ハロゲン化剤をジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルムなどの溶媒中作用させた後適当なアニリン誘導体を作用させて製造できる。反応は $-20^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ でおこなうことができる。

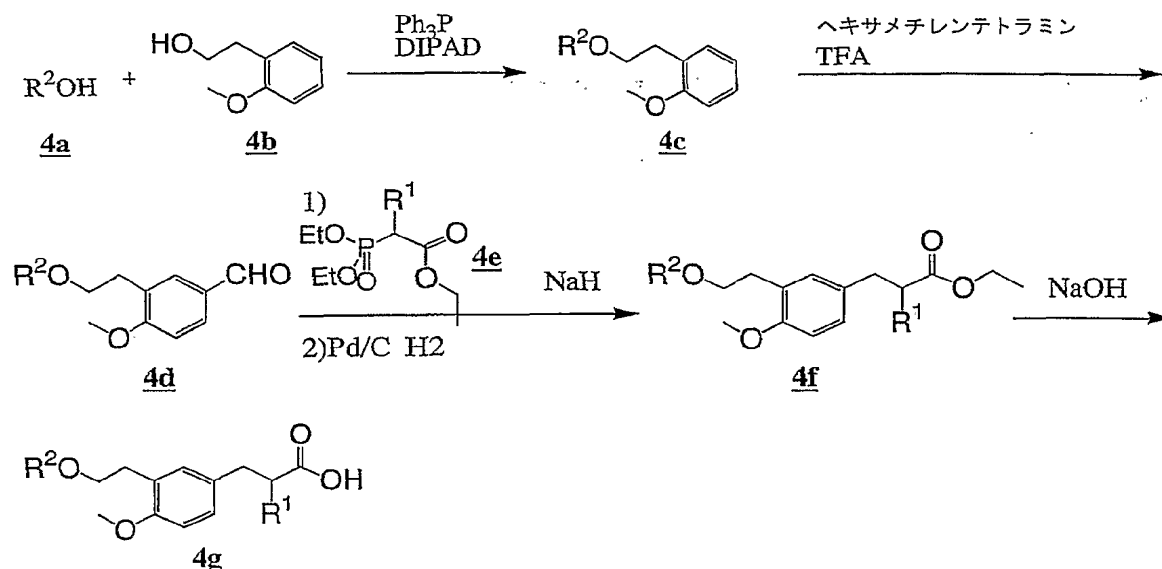
一般式(3c)の化合物は、一般式(3b)の化合物とヘキサメチレンテトラミンをトリフルオロ酢酸などの溶媒中、 $50^{\circ}\text{C}$ から $100^{\circ}\text{C}$ の範囲で作用させるか、ジクロロメタン中ジクロロメチルメチルエーテルと四塩化チタンを $-20^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ で作用させることにより製造出来る。

一般式(3d)の化合物は、一般式(3c)の化合物に N,N-ジメチルホルムアミドや N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン中適当なホスホラン、ホスホネートを作用させることにより製造出来る。

一般式(3e)の化合物は一般式(3d)の化合物をエタノール、酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造出来る。

一般式(3f)の化合物は一般式(3e)の化合物をエタノール、メタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の無機塩基で加水分解することにより製造出来る。

#### 製造法 B(4)



式中、各記号は前記定義に同じ基をそれぞれ示す。

一般式(4c)の化合物は、一般式(4a)の化合物に一般式(4b)の化合物を反応させることにより製造できる。反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン等中、一般式(4a)の化合物と一般式(4b)の化合物をトリフェニルホスフィン存在下ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等と処理することにより行うことができる。

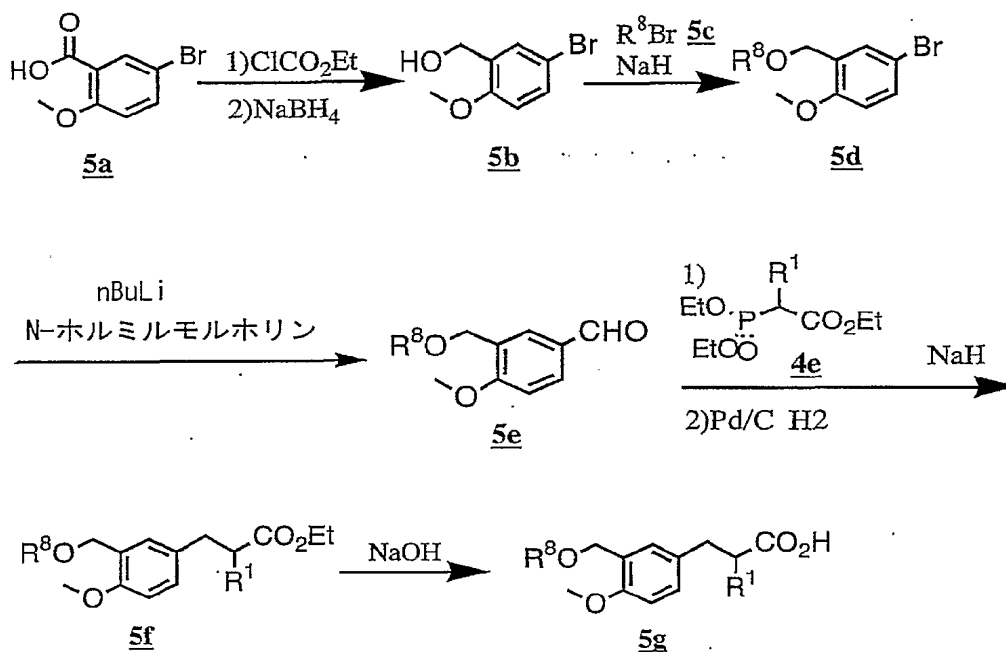
一般式(4d)の化合物は一般式(4c)の化合物とヘキサメチレンテトラミンをトリフルオロ酢酸などの溶媒中、50℃から100℃の範囲で作用させることにより製造出来る。

一般式(4f)の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式(4d)の化合物に一般式(4e)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム存在下で反応させた後、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

一般式(4g)の化合物は一般式(4f)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば

水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことが出来る。

#### 製造法 B (5)



式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^8$ は上記に示した Y-L-基または Y=L-基に対応する基をそれぞれ示す。

一般式(5b)の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式(5a)の化合物にクロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル等を反応させることにより酸無水物とした後、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム等で還元することにより製造できる。

一般式(5d)の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式(5b)の化合物に一般式(5c)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム等存在下反応させることにより製造できる。

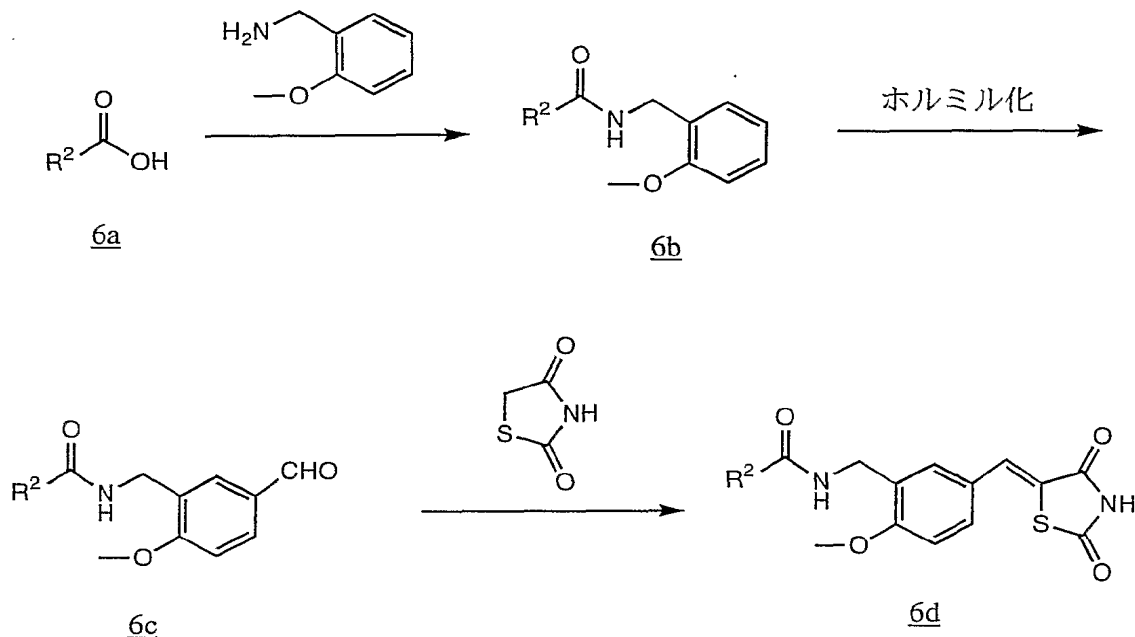
一般式(5e)の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式(5d)の化合物に N,N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルモルホリン等を n-ブチルリチウム等存在下反応させることにより製造できる。

一般式(5f)の化合物はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中、一般式(5e)の化合物に

一般式(4e)の化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム等存在下で反応させた後、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下還元することにより製造できる。

一般式(5g)の化合物は一般式(5f)の化合物をエタノール溶媒中、無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で加水分解することにより製造できる。反応温度としては室温-加熱還流下で行うことが出来る。

#### 製造法B(6)



式中、各記号は前記定義に同じ基を、 $R^2$ は上記に示した Y-L-基または Y=L-基に対応する基をそれぞれ示す。

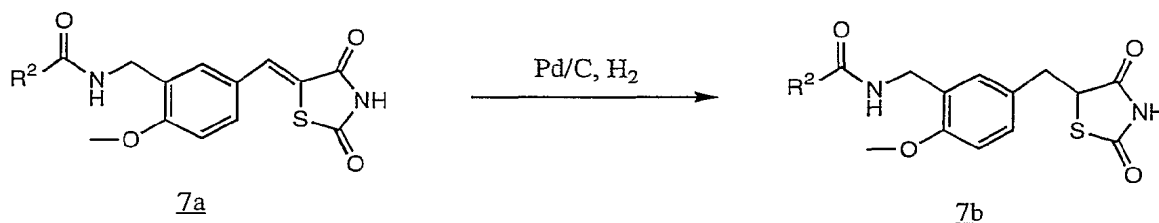
一般式(6b)の化合物は一般式(6a)の化合物に 2-メトキシベンジルアルコールを作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中で縮合剤、例えば 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことが出来る。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことが出来る。

一般式(6c)の化合物は、一般式(6b)の化合物とヘキサメチレンテトラミンをトリフルオロ酢酸などの溶媒中、50℃から 100℃の範囲で作用させるか、ジクロロメタン

中ジクロロメチルメチルエーテルと四塩化チタンを-20℃から 50℃で作用させることにより製造出来る。

一般式(6d)の化合物は、一般式(6c)の化合物に 2,4-チアゾリジンジオンを作用させることにより製造出来る。反応は有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン等中で、触媒として二級アミン（ピペリジン、ピロリジン等）と有機酸（酢酸、安息香酸等）存在下、加熱還流させることにより行うことができる。

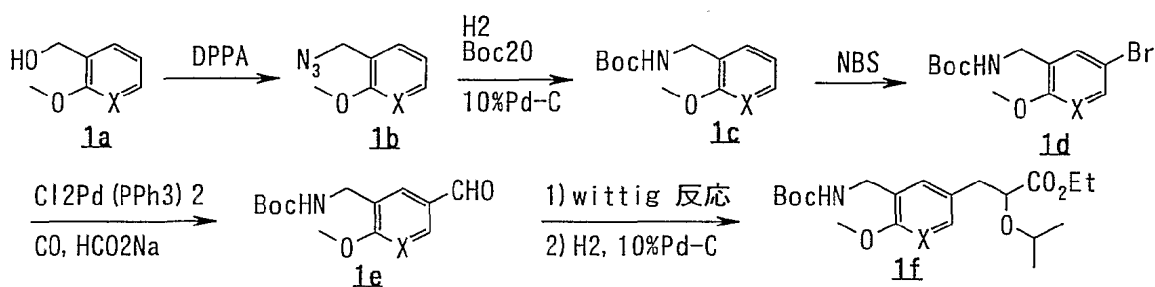
#### 製造法 B (7)



式中、各記号は前記定義に同じ基を、R<sup>2</sup>は上記に示した Y-L-基または Y=L-基に対応する基をそれぞれ示す。

一般式(7b)の化合物は一般式(7a)の化合物をエタノール、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温-加熱下、パラジウム炭素などの触媒存在下、常圧-20kg/cm<sup>2</sup>加圧下水素添加反応を行うことにより製造出来る。

#### 製造法 C(1)



一般式(1b)の化合物はトルエン等の有機溶媒中、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン等の有機塩基存在下で一般式(1b)の化合物とアジ化ジフェニルホスホリルと反応させることにより製造できる。反応温度としては、-20℃から 50℃が好ましい。

一般式(1c)の化合物は酢酸エチル等の有機溶媒中、10%パラジウム炭素、第三ブチルジカーボネートの存在下で一般式(1b)の化合物を接触水素化還元することにより製造できる。

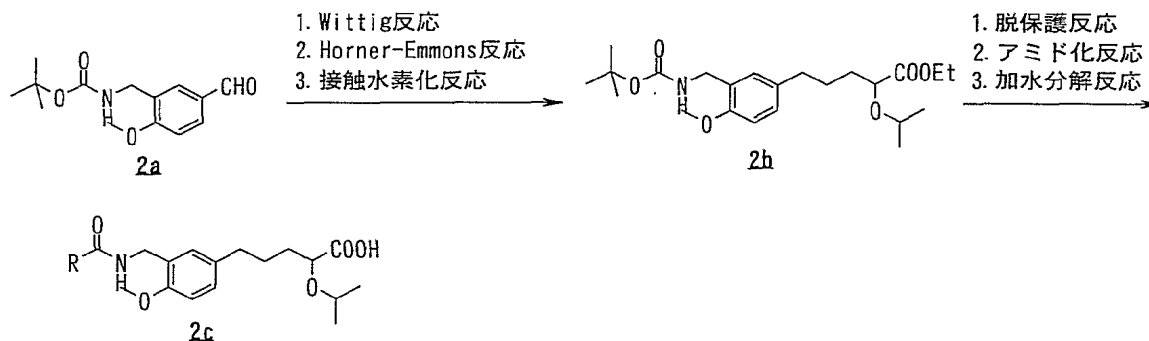


一般式(1d)の化合物は *N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の有機溶媒中、一般式(1c)の化合物を *N*-ブロモスクシイミドと反応させることにより製造できる。反応温度としては、 $-0^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  が好ましい。

一般式(1e)の化合物は *N,N*-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム等の金属触媒、ギ酸ナトリウム等の還元剤の存在下で一般式(1c)の化合物と一酸化炭素と反応させることにより製造できる。反応温度としては、 $80^{\circ}\text{C}$  から  $150^{\circ}\text{C}$  が好ましい。

一般式(1f)の化合物は、一般式(1e)の化合物に *N,N*-ジメチルホルムアミドや *N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン中適当なホスホラン、ホスホネートを作用させた後、エタノール、酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造出来る。反応温度としては、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  が好ましい。

#### 製造法 C(2)



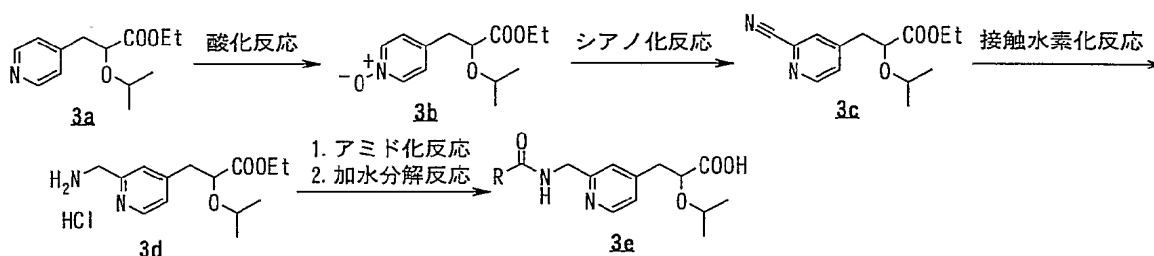
式中、R は上記に示した Y-L-基または Y=L-基に対応する基を示す。

式(2b)の化合物は、式(2a)の化合物にトルエンなどの溶媒中、好ましくは  $80-100^{\circ}\text{C}$  にて、(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒドを作用させた後、*N,N*-ジメチルホルムアミドや *N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基存在下、適当なホスホネートを作用させ、次いで、メタノール、エタノール酢酸エチルテトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造できる。

一般式(2c)の化合物は、式(2b)の化合物の化合物のアミノ基の保護基である *tert*-ブトキシカルボニル基を酸性条件下脱保護した後、生じたアミノ基に RCOOH を縮

合させ、次いで、塩基によりエステル基を加水分解することにより製造できる。脱保護反応はジクロロメタン、1,4-ジオキサン、メタノール、あるいはエタノールなどの溶媒中で塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いて行われる。縮合反応は、ジメチルスルホキシドや *N,N*-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドあるいはシアノリン酸ジエチル等を縮合剤として行うことができる。また、必要ならば、トリエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。加水分解反応はメタノールやエタノールなどの溶媒中水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基を用いて行うことができる。

### 製造方法 C(3)



式中、R は上記に示した Y-L-基または Y=L-基に対応する基を示す。

式(3b)の化合物は、式(3a)の化合物をジクロロメタンなどの溶媒中、*m*-クロロ過安息香酸などの有機過酸化物を作用させることで製造できる。本化合物は酢酸、水などを溶媒中、過酸化水素を作用させることによっても製造できる。

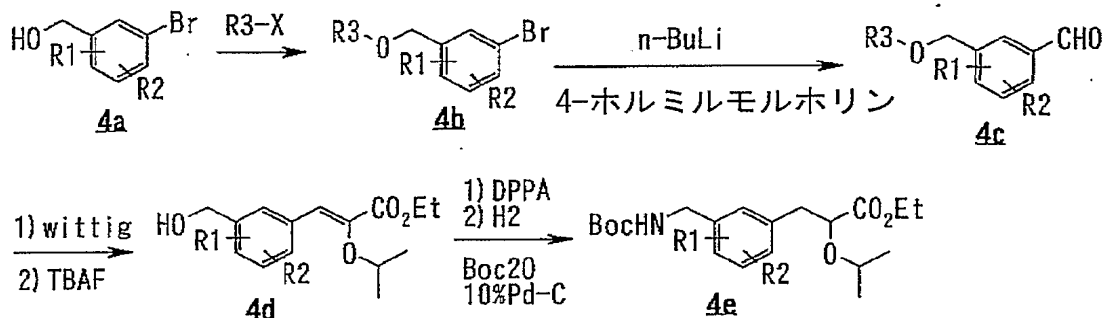
式(3c)の化合物は、式(3b)の化合物をジクロロメタンなどの溶媒中、ジメチルカルバミルクロリドおよびトリメチルシリルシアニドを作用させることで製造できる。

式(3d)の化合物は、式(3c)の化合物をメタノール、エタノール酢酸エチルテトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造できる。この際、塩酸などに代表される酸を添加すると、反応が加速される。

一般式(3e)の化合物は、式(3d)の化合物のアミノ基に RCOOH を縮合させた後に、塩基によりエステル基を加水分解することにより製造できる。縮合反応は、ジメチルスルホキシドや *N,N*-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドあるいはシアノリン酸ジエチル等を縮合剤と

して行うことができる。また、必要ならば、トリエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。加水分解反応はメタノールやエタノールなどの溶媒中水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基を用いて行うことができる。

#### 製造法 C(4)



一般式(4a)の化合物は、対応する安息香酸、ベンズアルデヒド誘導体を水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン等を用いて還元する事により得られる。反応温度としては、 $-20^{\circ}\text{C}$ から  $50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

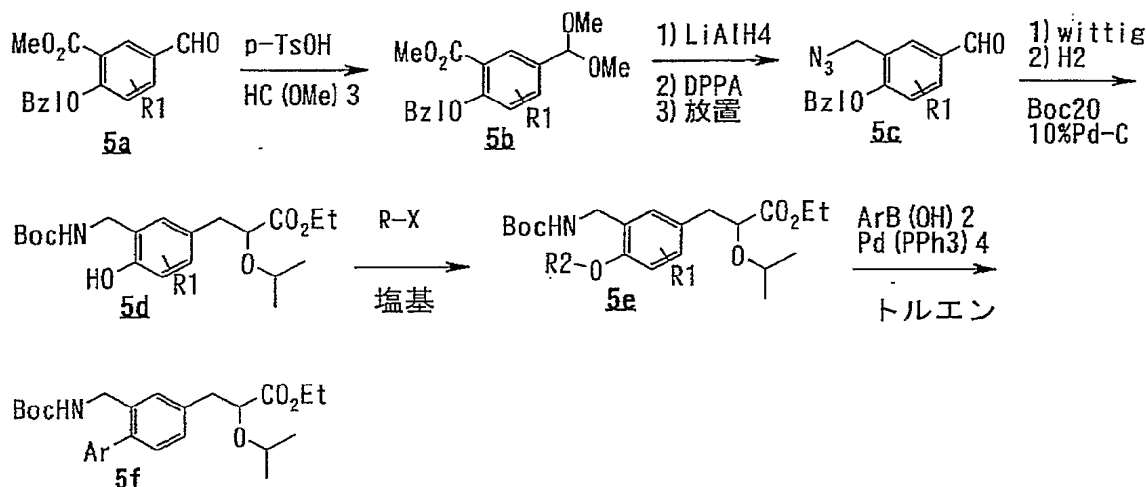
一般式(4b)の化合物は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、一般式(4b)の化合物にトリアルキルシリルハライド等のアルキル化剤を反応させることにより得られる。反応温度としては、 $0^{\circ}\text{C}$ から  $50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

一般式(4c)の化合物は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、一般式(4b)の化合物にブチルリチウム等の強塩基を作用させ、リチオ化し 4-ホルミルモルフォリン等のホルミル化剤を反応させることにより製造できる。反応温度としては  $-78^{\circ}\text{C}$ が適当である。

一般式(4d)の化合物は、一般式(4c)の化合物に N,N-ジメチルホルムアミドや N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン中適当なホスホラン、ホスホネートを作用させた後、テトラヒドロフラン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを反応させることにより得られる。反応温度としては、 $0^{\circ}\text{C}$ から  $50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

一般式(4e)の化合物はトルエン等の有機溶媒中、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン等の有機塩基存在下で一般式(4d)の化合物とアジ化ジフェニルホスホリルと反応させた後、酢酸エチル等の有機溶媒中、10%パラジウム炭素、第三ブチルジカーボネートの存在下で接触水素化還元することにより製造できる。反応温度としては、 $-20^{\circ}\text{C}$ から  $50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

## 製造法 C(5)



一般式(5b)の化合物は、メタノール等の溶媒中、一般式(5a)の化合物にオルトギ酸トリメチル等の脱水剤とトシル酸等の酸触媒の存在下、0℃から 80℃の温度で、反応させることにより得られる。

一般式(5c)の化合物は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中、一般式(5b)の化合物に水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を反応させることにより得られるアルコールをトルエン等の有機溶媒中、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン等の有機塩基存在下でアジ化ジフェニルホスホリルと反応させた後、塩酸等の酸を作用させることにより得られる。

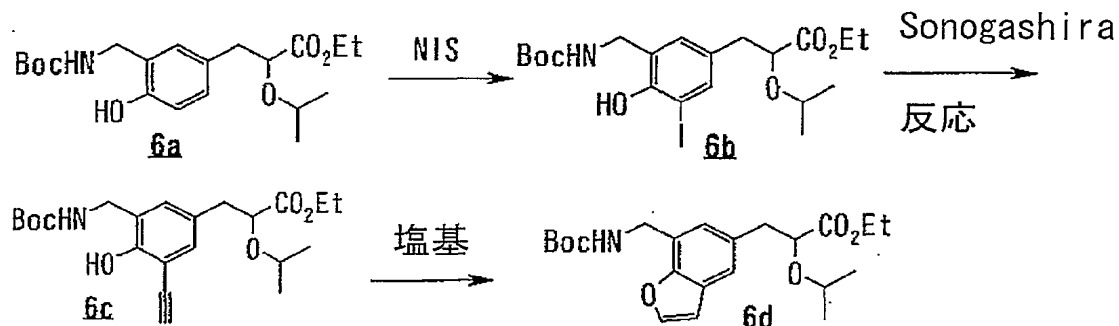
一般式(5d)の化合物は、一般式(5c)の化合物に N,N-ジメチルホルムアミドや N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン中適当なホスホラン、ホスホネートを作用させた後、エタノール、酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、パラジウム炭素などの触媒存在下、水素添加反応を行うことにより製造出来る。反応温度としては、0℃から 50℃が好ましい。

一般式(5e)の化合物は、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジン等の有機溶媒中、一般式(5d)の化合物をイオドメタン、エタン、プロパン、トリフルオロメタンスルフォニルクロリド等のアルキル化剤を 0℃から 50℃にて反応させることにより得られる。

一般式(5f)の化合物は、トルエン等の有機溶媒中、一般式(5e)の化合物(R2 = トリ

フルオロメタンスルホン誘導体)をテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム等の金属触媒と炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、アリルホウ酸誘導体を 80℃ から 150℃ にて反応させることにより得られる。

#### 製造法 C(6)

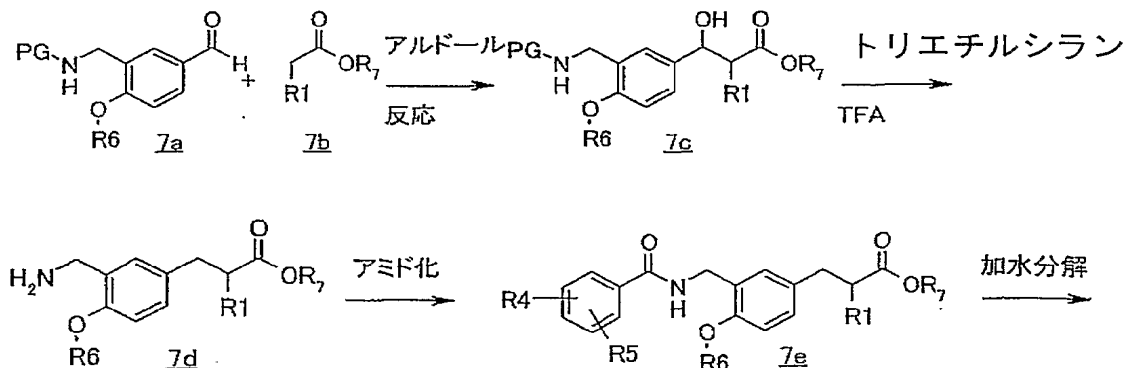


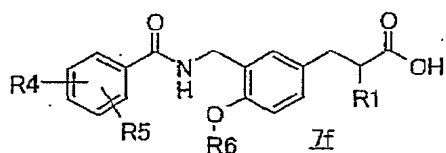
一般式(6b)の化合物は N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の有機溶媒中、一般式(6a)の化合物を N-イオドスクシイミドと反応させることにより製造できる。反応温度としては、-0℃ から 50℃ が好ましい。

一般式(6c)の化合物は N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム等の金属触媒、よう化銅、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下で一般式(6b)の化合物とアセチレンを反応させることにより製造できる。反応温度としては、80℃ から 150℃ が好ましい。

一般式(6d)の化合物は N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下で一般式(6c)の化合物を加熱することにより得られる。反応温度としては、80℃ から 150℃ が好ましい。

#### 製造法 C(7)





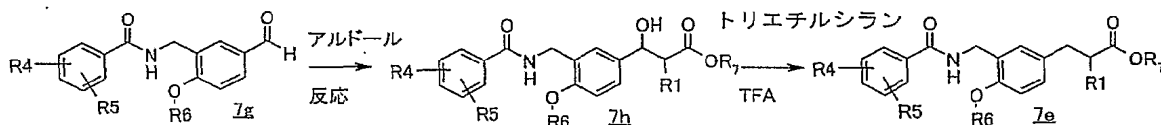
一般式(7c)の化合物は-78℃から 0℃の範囲でテトラヒドロフラン等の無水溶媒中、一般式(7b)の化合物にヘキサメチルジシラザンナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を反応させた後、一般式(7a)の化合物 (PG は酸で切れる保護基を意味する) と反応させることにより製造できる。

一般式(7d)の化合物は 0℃から室温の範囲で一般式(7c)の化合物にトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを反応させることにより製造できる。

一般式(7e)の化合物は-78℃から室温までの範囲で N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、あるいはジエチルエーテル等の無水溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で一般式(7d)の化合物と適当な酸クロリド、活性化エステル等を反応させることにより製造できる。

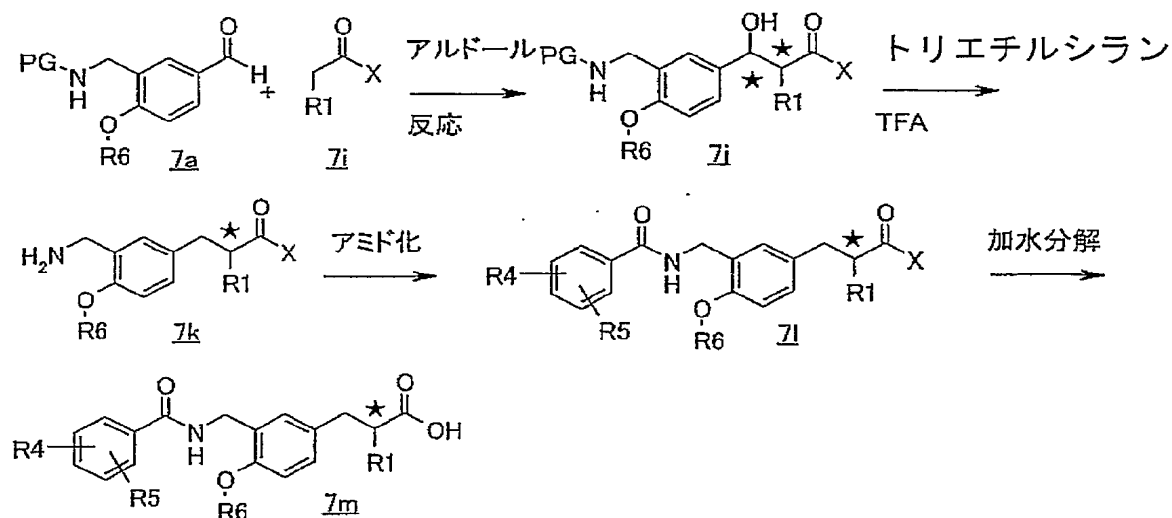
一般式(7f)の化合物は一般式(7e)の化合物をエタノール、メタノール、あるいはテトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化ナトリウムや水酸化リチウム等の無機塩基で加水分解することにより製造できる。

また、中間体(7e)は以下のルートによっても製造できる。



一般式(7h)の化合物は-78℃から 0℃の範囲でテトラヒドロフラン等の無水溶媒中、一般式(7b)の化合物にヘキサメチルジシラザンナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を反応させた後、一般式(7g)の化合物と反応させることにより製造できる。

一般式(7e)の化合物は 0℃から室温の範囲で一般式(7h)の化合物にトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを反応させることにより製造できる。



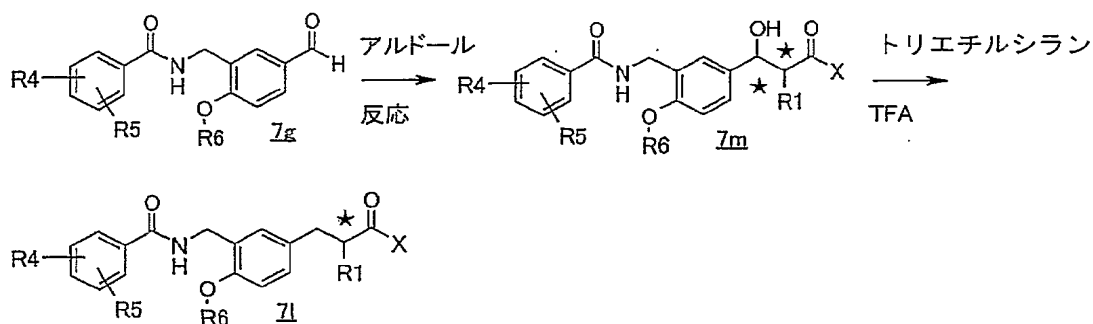
一般式(7j)の化合物は-78℃から室温の範囲でトルエン、ジクロロメタン等の無水溶媒中、一般式(7i)の化合物(Xはオキサゾリジノン等の不斉補助基を意味する)にジブチルボロントリフレート等のジアルキルボラン化合物を反応させた後、-78℃から室温の範囲で一般式(7a)の化合物(PGは酸で切れる保護基を意味する)と反応させることによりジアステレオ選択的に製造できる。

一般式(7k)の化合物は0℃から室温の範囲で一般式(7j)の化合物にトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを反応させることにより製造できる。

一般式(7l)の化合物は-78℃から室温までの範囲でN,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、あるいはジエチルエーテル等の無水溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で一般式(7k)の化合物と適当な酸クロリド、活性エステル等を反応させることにより製造できる。

一般式(7m)の化合物は-30℃から室温までの範囲でエタノール、メタノール、あるいはテトラヒドロフラン等の溶媒中、又はこれらの溶媒の一つと水との混合溶媒中で、一般式(7l)の化合物を水酸化リチウム／過酸化水素、または水酸化ナトリウム等の無機塩基と反応させること、又はナトリウムメトキシドと水酸化ナトリウムと順次反応させることにより製造できる。

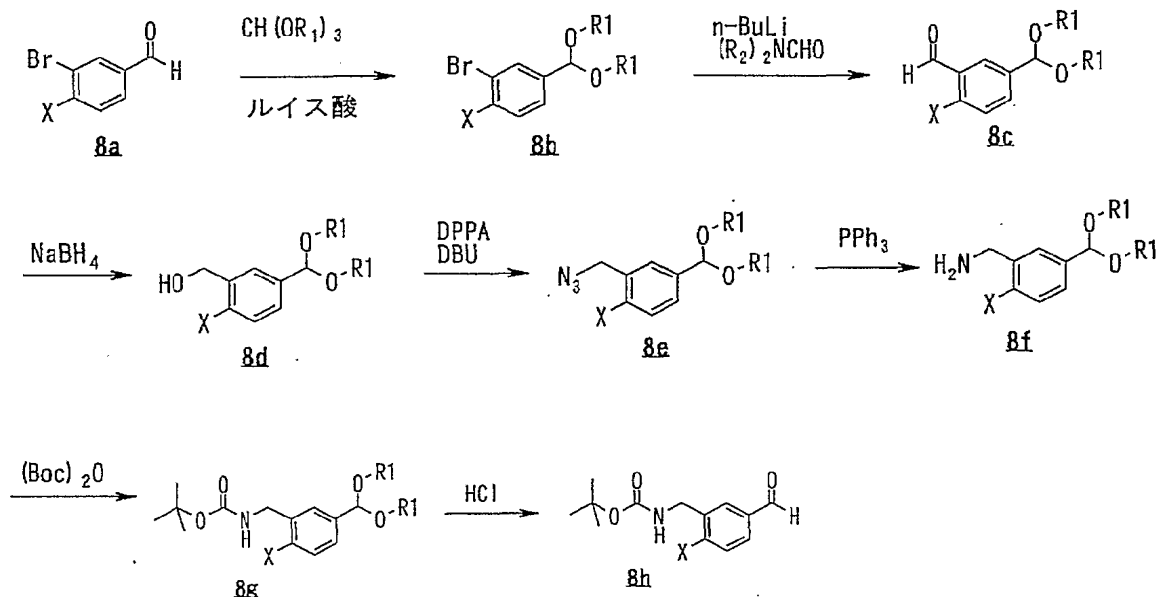
また、中間体(7l)は以下のルートによっても製造できる。



一般式(7m)の化合物は-78℃から室温の範囲でトルエン、ジクロロメタン等の無水溶媒中、一般式(7i)の化合物(Xはオキサゾリジノン等の不斉補助基を意味する)にジブチルボロントリフレート等のジアルキルボロン化合物を反応させた後、-78℃から室温の範囲で一般式(7g)の化合物と反応させることによりジアステレオマ選択的に製造できる。

一般式(7l)の化合物は0℃から室温の範囲で一般式(7m)の化合物にトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを反応させることにより製造できる。

#### 製造法 C(8)



一般式(1b)の化合物は一般式(1a)の化合物にルイス酸の存在下オルトエステルを作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、トルエン等中で行うことが出来る。ルイス酸としてはp-トルエンスルホン酸、



塩酸等を用いることが出来、オルトエステルとしてはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等を用いることが出来る。反応温度としては室温から 100℃で行うことが出来る。

一般式(8c)の化合物は、一般式(8b)の化合物に *n*-ブチルリチウム等の塩基を作用させ、更に *N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルモルホリン等を反応させることにより製造できる。反応は有機溶媒例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等中に行うことが出来、反応温度としては-80℃から 0℃で行うことが出来る。

一般式(8d)の化合物は一般式(8c)の化合物にメタノール、エタノール等の溶媒中水素化ホウ素ナトリウムを反応させることにより製造できる。反応温度としては、0℃から室温で行うことが出来る。

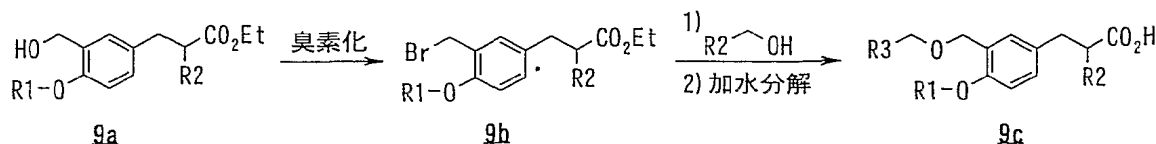
一般式(8e)の化合物は一般式(8d)の化合物に 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンの存在下ジフェニルホスホリルアジドを反応させることにより合成できる。反応はトルエン、中に行うことが出来、反応温度としては 0℃から室温で行うことが出来る。

一般式(8f)の化合物は一般式(8e)の化合物にトリフェニルホスフィンを作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、水等中に行うことが出来、反応温度としては 0℃から 50℃で行うことが出来る。

一般式(8g)の化合物は一般式(8f)の化合物に第三ブチルジカーボネートを作用させることにより製造できる。反応は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等中に行うことが出来、反応温度としては 0℃から室温で行うことが出来る。

一般式(8h)の化合物は一般式(8g)の化合物を塩酸等の酸で処理することにより製造できる。反応溶は有機溶媒例えばテトラヒドロフラン、アセトン等中に行うことが出来、反応温度としては 0℃から室温で行うことが出来る。

#### 製造法 C(9)

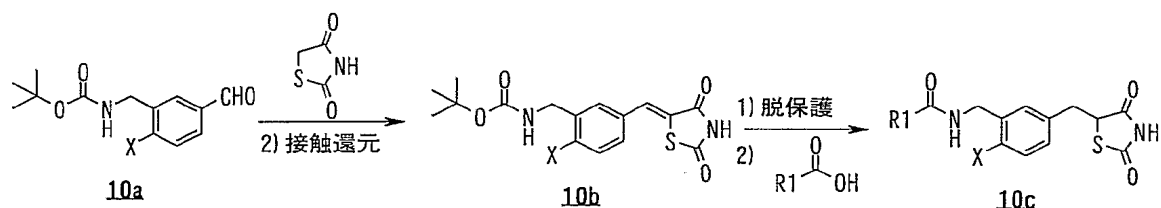


一般式(9b)の化合物は、一般式(9a)の化合物にジクロロメタン等の溶媒中、三臭化

リン、臭化チオニル等を作用させることにより製造できる。

一般式(9c)の化合物は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、一般式(9b)の化合物とアルコールを作用させてエーテル化させた後、エタノールまたはメタノール中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基で加水分解することにより製造できる。

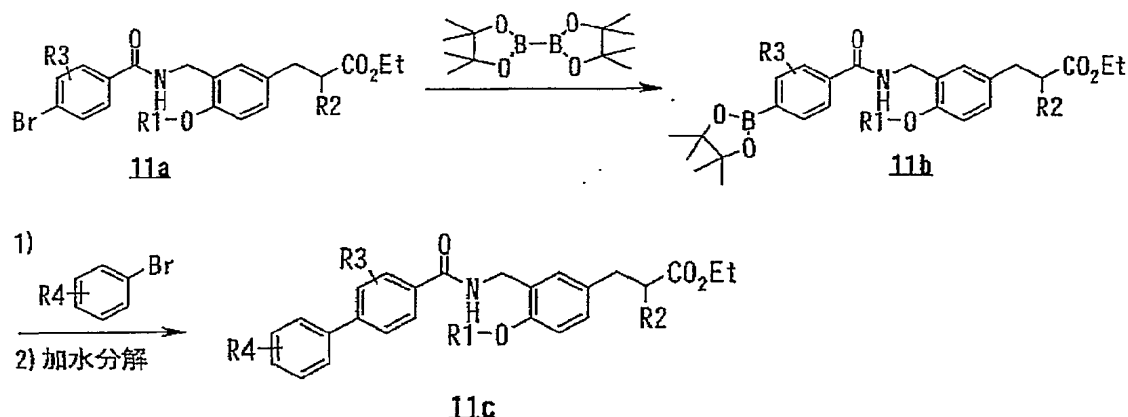
#### 製造法 C(10)



一般式(10b)の化合物は、一般式(9b)の化合物に有機酸（酢酸、安息香酸等）および二級アミン（ピペリジン、ピロリジン等）存在下、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒中で、2,4-チアゾリジンジオンを加熱還流下にて作用させた後、エタノール、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、室温-加熱下、パラジウム炭素などの触媒存在下、常圧-20kg/cm<sup>2</sup>加圧下水素添加反応を行うことにより製造できる。

一般式(10c)の化合物は、一般式(10b)の化合物のアミノ基の保護基である *tert*-ブトキシカルボニル基を酸性条件下脱保護した後、生じたアミノ基にカルボン酸を縮合させることにより製造できる。脱保護反応はジクロロメタン、1,4-ジオキサン、メタノール、あるいはエタノールなどの溶媒中で塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いて行われる。縮合反応は、ジメチルスルホキシドや N,N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドあるいはシアノリン酸ジエチル等を縮合剤として行うことができる。また、必要ならば、トリエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。

#### 製造法 C(11)



一般式(11b)の化合物は、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、1,1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム等の触媒および酢酸カリウム等の無機塩基存在下、室温～加熱還流下にて一般式(11a)およびビス（ピナコラート）ジボロンを反応させることにより製造できる。

一般式(11c)の化合物は、ジメトキシエタン等の溶媒中、1,1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム等の触媒および炭酸カリウム等の無機塩基存在下、室温～加熱還流下にて一般式(11b)およびアリールブロミドを反応させた後、エタノールまたはメタノール中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基で加水分解することにより製造できる。

上記の合成法において、保護基で保護された水酸基とは、水酸基の保護基で保護された水酸基を意味し、具体例を挙げると、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基で保護された水酸基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば水酸基の保護基としてはトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えば*t*-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メ

トキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

次に、保護基で保護されたアミノ基におけるアミノ基の保護基とは、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく、特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、p-ニトロベンジリデン基、m-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)-4-ハイドロキシベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

また、カルボキシ基の保護基とは、具体例を挙げると、通常、有機合成上カルボキシル基の保護基として知られている基で保護されたカルボキシル基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、カルボキシル基の保護基としては、例えば

メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基のような直鎖状若しくは分枝鎖状の炭素数 1～4 の低級アルキル基、例えば 2-ヨウ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチル基のようなハロゲノ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソブトキシメチル基のような低級アルコキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基のような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基のような 1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、*p*-メトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基のようなアラルキル基、ベンズヒドリル基およびフタリジル基等を挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

上記で説明したとおりであるが、本発明で使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トルイジンなどのアミン類、ホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、*N,N*-ジメチルイ

ミダゾロン、N，N－ジメチルアセトアミド、N，N－ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

上記で説明したとおりであるが、本発明で使用する塩基としては、反応を阻害しないものであって、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されず、具体的には例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*t*-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、N－メチルピロリジン、N－メチルピペリジン、N，N－ジメチルアニリン、1，8－ジアザビシクロ〔5，4，0〕ウンデカ－7－エン（DBU）、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラート等が挙げられる。

上記で説明したとおりであるが、本発明で使用する還元剤としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成に用いられているものであればよく特に限定されず、具体的には例えば  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 、Selectride、Super Hydride( $\text{LiBHET}_3$ )、 $\text{LiAlH}_4$ 、DIBAL、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、Red-al、binap などの他、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケルなどの接触水素添加触媒などが挙げられる。

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人1日当たり  $100\mu\text{g} \sim 10\text{g}$  であり1～数回に分けて投与する。

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。本発明中において薬理学的に許容されるキャリアーとは、これらのものをいい、具体的には以下に列記される。

これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸のアルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

次に本願の有用性を示すために薬理実験例を示す。

#### 実験例 1：転写活性の測定

GAL4-PPAR LBD のキメラ発現ベクターは、yeast の転写因子である GAL4 の 1-147 アミノ酸領域に、ヒト PPAR の 167-468 (PPAR $\alpha$ )、138-440 (NUC-1)、174-475 (PPAR $\gamma$ ) アミノ酸領域 (LBD; Ligand Binding Domain) を連結させてそれぞれ構築した。レポーター遺伝子には PLAP (Placental Alkaline Phosphatase) を用い、これを 5 copy の GAL4 DNA binding element を含む TK promoter の下流に連結させ構築した。Host cell には CV-1 (ATCC CCL-70) を用いた。すなわち、CV-1 cell を 35 mm dish に  $5 \times 10^5$  になるように蒔き、10% FCS/DMEM で 24 時間培養後、FuGENE 6 transfection reagent を使用して、GAL4-PPAR LBD expression vector と GAL4 DBD-TK-PLAP expression vector を co-transfect した。Transfection を行った 24 時間後に、 $1 \times 10^4$ /well になるように 96-well plate に蒔き直し、さらに 24 時間培養を続けた。24 時間後に、内在性 alkaline phosphatase を失活させるために 65°C で処理した 10% FCS を含む DMEM に培地交換するとともに、任意の濃度で化合物を添加した。化合物添加後 24 時間の間に分泌された PLAP 活性により転写活性を測定し、EC<sub>50</sub> を算出した。PLAP 活性は、培養上清 10 $\mu$ l に assay buffer 50 $\mu$ l と化学発光基質 50 $\mu$ l を加え、室温で 1 時間インキュベート後に測定した。PPAR  $\alpha$ 、PPAR  $\beta$ 、および PPAR  $\gamma$  に対する転写活性をそれぞれ表 1 に示した。

表 1

転写活性	EC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]		
	PPAR $\alpha$	PPAR $\beta$	PPAR $\gamma$
実施例 2d)	0.08	2.513	0.382
実施例 3d)	0.087	5.072	0.217
実施例 5d)	0.394	0.789	0.254
実施例 9b)	0.701	>30	0.746
実施例 18d)	0.162	8.054	>10

実験例 2 : 消化管における抗炎症作用



雌性 ICR マウス（各群 10 例、日本チャールズリバー、横浜）に 4%デキストラン硫酸ナトリウム溶液を 5 日間自由摂水させ、実験的大腸炎を誘発した。8 日後、Cooper HS らの既報（Laboratory Invest (69), p.238-249, 1993）に従って下痢、血便及び体重減少の 3 指標についてそれぞれ 0（正常）から 4（重症）に分類し、3 指標の平均値を大腸炎活動指数（Disease Activity Index）とした。被験化合物は 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、ゾンデを用いて大腸炎誘発開始日より 1 日 1 回経口投与した。その結果を表 2 に示す。

表 2

化合物	用量 (mg/kg/日)	DAI (平均値±標準誤差)
媒体対照	-	2.8 ± 0.2
ロジグリタゾン	30	2.1 ± 0.3
実施例37e)	1	2.0 ± 0.3

以上のように、本発明化合物は消化管において優れた抗炎症作用を有し、消化器疾患治療剤、特に炎症性腸疾患治療剤として非常に有用である。

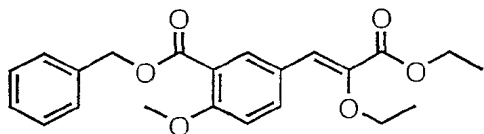
本発明化合物は、チアゾリジン骨格を有さず、PPAR  $\gamma$  agonist 作用を有する化合物で問題となっている肝障害などの毒性を完全に回避できる可能性もある。

### 実施例

以下の実施例により本発明を詳細に且つ具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

##### 製造例 1a)

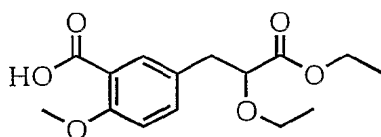


エチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-エチルアセテート 1.5g をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、氷冷下で 60%水素化ナトリウム 0.26g を加えた。反応液を氷冷下で 30 分間攪拌した後、ベンジル 5-ホルミル-2-メトキシベンゾエート 1.5g を加え、

室温で 20 時間攪拌した。反応物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画よりベンジル 5-(3-エトキシ-2-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-2-メトキシベンゾエート 1.6g を E-Z 混じりで得た。

$^1\text{H-NMR}$  (Z-isomer,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.36 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 3.96 (s, 3H) 3.98 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 4.27 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.92 (s, 1H) 6.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.30-7.43 (m, 5H) 7.90 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.32 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

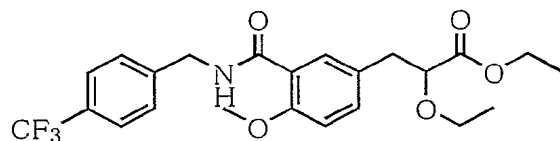
製造例 1b)



ベンジル 5-(3-エトキシ-2-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-2-メトキシベンゾエート 1.6g をエタノール 30ml に溶解し、10%パラジウム炭素 0.35g を加え、水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より 5-(3-エトキシ-2-エトキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシ安息香酸 1.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.98 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.34 (dq,  $J=6.8, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 3.61 (dq,  $J=6.8, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 3.98 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.05 (s, 3H) 4.18 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.97 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.06 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例 1c)

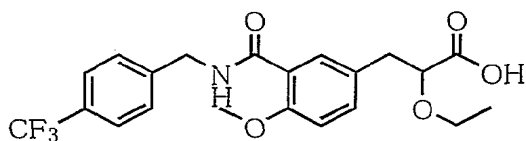


5-(3-エトキシ-2-エトキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシ安息香酸 0.58g と 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン 0.34g を N,N-ジメチルホルムアミド 7ml に溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 0.30ml、トリエチルアミン 0.27ml を加え

た。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画よりエチル 2-エトキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパノエート 0.64g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.98 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd,  $J=4.8$ , 14.0Hz, 1H) 3.34 (dq,  $J=6.8$ , 9.2Hz, 1H) 3.61 (dq,  $J=6.8$ , 9.2Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.8$ , 8.0Hz, 1H) 4.18 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.73 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.91 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.4$ , 8.0Hz, 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.12 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.29 (m, 1H)

実施例 1d)

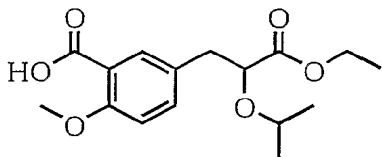


エチル 2-エトキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパノエート 0.25g をメタノール 7ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 3ml を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 2-エトキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸 0.18g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.02 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.82 (dd,  $J=8.0$ , 14.4Hz, 1H) 2.91 (dd,  $J=5.2$ , 14.4Hz, 1H) 3.30 (dq,  $J=7.2$ , 9.6Hz, 1H) 3.50 (dq,  $J=7.2$ , 9.6Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.94 (dd,  $J=5.2$ , 8.0Hz, 1H) 4.55 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 7.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (dd,  $J=2.4$ , 8.0Hz, 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.61 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 8.78 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 2

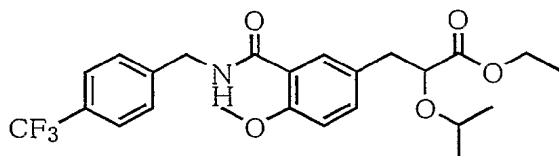
## 製造例 2b)



製造例 1b) と同様の方法で 5-(3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.02 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.03 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (s, 3H) 4.15-4.22 (m, 2H) 6.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.08 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

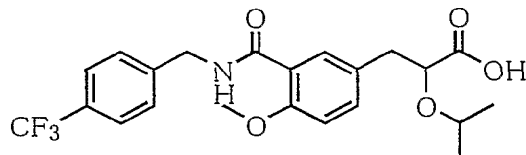
## 実施例 2c)



実施例 1 c) と同様の方法でエチル 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.01 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.93 (s, 3H) 4.05 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.14-4.21 (m, 2H) 4.73 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (m, 1H)

## 実施例 2d)



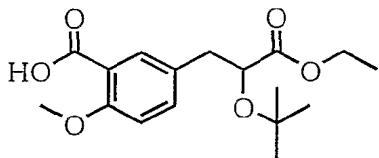
実施例 1 d) と同様の方法で 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.89 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.03 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.76 (dd,  $J=8.0$ ,

14.0Hz, 1H) 2.88 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.48 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.99 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.32 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.77 (t, J=6.0Hz, 1H)

### 実施例 3

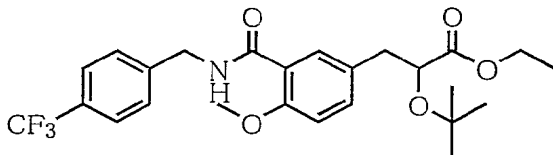
#### 製造例 3b)



製造例 1b) と同様の方法で 5-(3-エトキシ-2-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (s, 9H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.85 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.95 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 4.06 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.47 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 8.07 (d, J=2.4Hz, 1H)

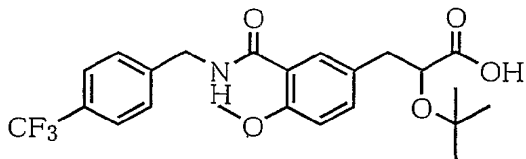
#### 実施例 3c)



実施例 1 c) と同様の方法でエチル 2-tert-ブトキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (s, 9H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.85 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.95 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.13 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)

#### 実施例 3d)

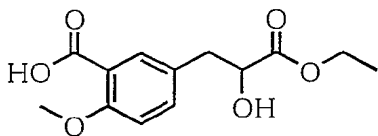


実施例 1 d) と同様の方法で 2-tert-ブトキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.94 (s, 9H) 2.70 (dd,  $J=8.8, 13.2\text{Hz}$ , 1H) 2.83 (dd,  $J=4.4, 13.2\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.56 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.31 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.63 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.77 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 4

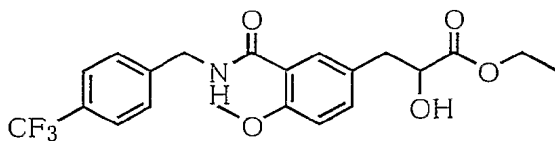
製造例 4b)



製造例 1b) と同様の方法で 5-(3-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)-2-メトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.95 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.12 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (s, 3H) 4.23 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.40 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.01 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例 4c)

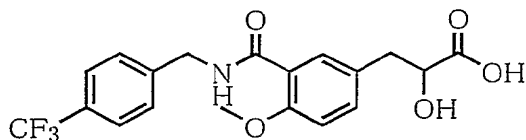


実施例 1 c) と同様の方法でエチル 2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.95 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.15 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.92 (s, 3H) 4.23 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.40-4.43 (m, 1H) 4.73 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.92 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (d,

J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.28 (m, 1H)

実施例 4d)

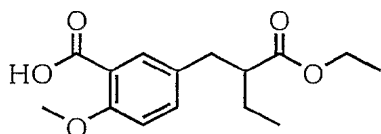


実施例 1 d) と同様の方法で 2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.75 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.90 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.08 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.32 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.77 (t, J=6.0Hz, 1H)

実施例 5

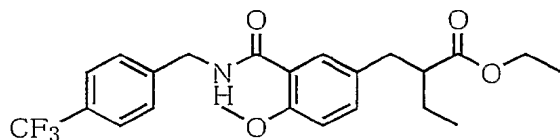
製造例 5b)



製造例 1b) と同様の方法で 5-[2-(エトキシカルボニル)ブチル]-2-メトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.92 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.17 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.51-1.70 (m, 2H) 2.54-2.60 (m, 1H) 2.75 (dd, J=6.4, 13.6Hz, 1H) 2.91 (dd, J=8.4, 13.6Hz, 1H) 4.02-4.10 (m, 2H) 4.05 (s, 3H) 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H)

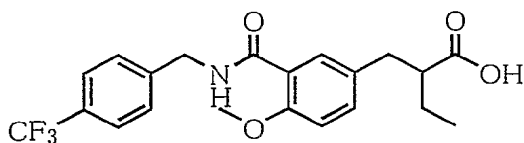
実施例 5c)



実施例 1 c) と同様の方法でエチル 2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)ベンジル]ブタノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.91 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.18 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.51-1.70 (m, 2H) 2.54-2.61 (m, 1H) 2.75 (dd,  $J=6.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.92 (s, 3H) 4.04-4.15 (m, 2H) 4.73 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.89 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.05 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (m, 1H)

実施例 5d)

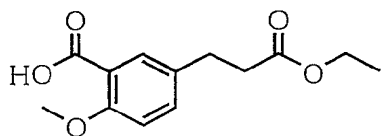


実施例 1 d) と同様の方法で 2- [4-メトキシ-3- ([4-(トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ) カルボニル] ベンジル] ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.84 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.43-1.49 (m, 2H) 2.38-2.43 (m, 1H) 2.64 (dd,  $J=6.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.75 (dd,  $J=8.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 4.54 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.27 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.55 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.78 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 6

製造例 6b)

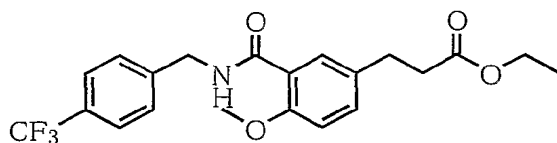


製造例 1b) と同様の方法で 5-(2-(エトキシカルボニル) エチル)-2-メトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.14 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.56 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 2.88 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.98 (s, 3H) 4.06 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 6.92 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.98 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例 6c)

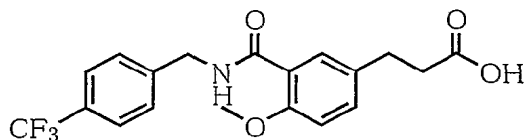




実施例 1 c) と同様の方法でエチル 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.12 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.60 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 2.95 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.92 (s, 3H) 4.11 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 4.73 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.07 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (m, 1H)

実施例 6d)

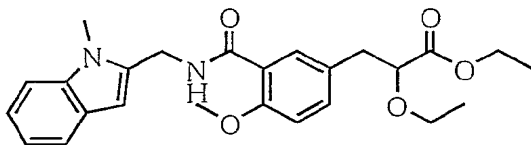


実施例 1 d) と同様の方法で 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.48 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 2.76 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.85 (s, 3H) 4.54 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.31 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.57 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.78 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 7

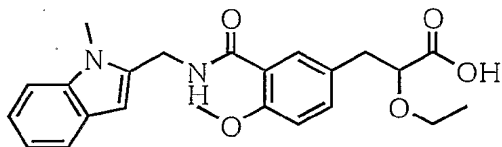
実施例 7c)



実施例 1 c) と同様の方法でエチル 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-([(1-メチル-1H-2-インドリル)メチル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.98 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.34 (dq,  $J=6.8, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 3.61 (dq,  $J=6.8, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 3.74 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.18

(q, J=7.2Hz, 2H) 4.87 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.11 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H) 7.20 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.10 (m, 1H) 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H)  
 実施例 7d)

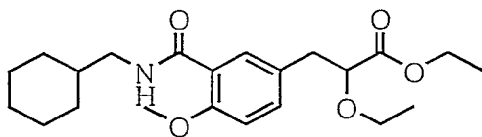


実施例 1 d) と同様の方法で 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-((1-メチル-1H-2-インドリル)メチル)アミノ]カルボニル)フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.03 (t, J=6.8Hz, 3H) 2.83 (dd, J=7.2, 14.0Hz, 1H) 2.91 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.30 (dq, J=6.8, 9.6Hz, 1H) 3.50 (dq, J=6.8, 9.6Hz, 1H) 3.74 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 3.94 (dd, J=4.8, 7.2Hz, 1H) 4.67 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.35 (s, 1H) 6.97 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H) 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.09 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H) 7.31 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.61 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.57 (t, J=5.6Hz, 1H)

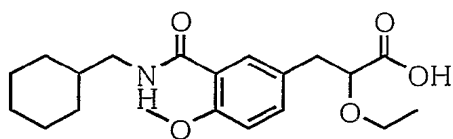
#### 実施例 8

実施例 8c)



実施例 1 c) と同様の方法でエチル 3-[3-((シクロヘキシルメチル)アミノ)カルボニル)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 0.95-1.07 (m, 2H) 1.16 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.16-1.25 (m, 3H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.50-1.80 (m, 6H) 2.98 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.30 (t, J=6.4Hz, 2H) 3.34 (dq, J=6.8, 9.2Hz, 1H) 3.61 (dq, J=6.8, 9.2Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 4.01 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H) 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.90 (m, 1H) 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H)  
 実施例 8d)

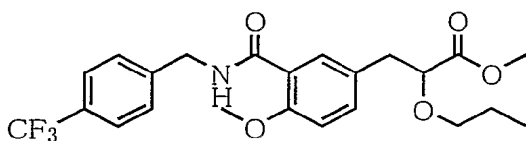


実施例 1 d) と同様の方法で 3-(3-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]カルボニル]-4-メトキシフェニル)-2-エトキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.89-0.95 (m, 2H) 1.03 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.14-1.20 (m, 3H) 1.45-1.70 (m, 6H) 2.81 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.90 (dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.10 (dd,  $J=6.4, 6.4\text{Hz}$ , 2H) 3.30 (dq,  $J=7.2, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (dq,  $J=7.2, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 3.93 (dd,  $J=5.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.02 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.28 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.57 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.07 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例 9

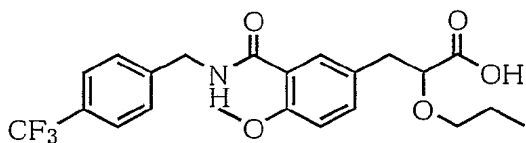
#### 実施例 9a)



メチル 2-アミノ-3-メトキシ([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル]プロパノエート 0.25g および酢酸 0.12ml をクロロホルム 8ml に溶解し、室温で亜硝酸イソamil 0.10ml を加えた。反応液を 30 分間加熱還流した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を 1-プロパノール 8ml に溶解し、室温で酢酸ロジウム 13mg を加えた。反応液を 5 時間加熱還流し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画よりメチル 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル]-2-プロポキシプロパノエート 0.18g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.55 (tq,  $J=6.8, 7.2\text{Hz}$ , 2H) 2.98 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.21 (dt,  $J=6.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.53 (dt,  $J=6.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.73 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.02 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ ,

1H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H)  
7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)  
実施例 9b)

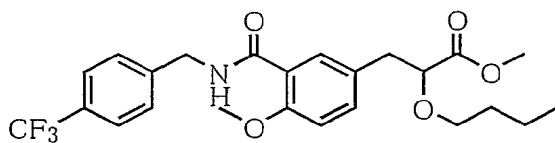


メチル 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-プロポキシプロパノエート 0.18g をメタノール 2ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 2ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-プロポキシプロパン酸 0.15g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.76 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.41 (tq, J=6.4, 7.2Hz, 2H) 2.82 (dd, J=8.0, 14.4Hz, 1H) 2.91 (dd, J=4.8, 14.4Hz, 1H) 3.17 (dt, J=6.4, 9.2Hz, 1H) 3.43 (dt, J=6.4, 9.2Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.92 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.32 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.78 (t, J=6.0Hz, 1H)

#### 実施例 10

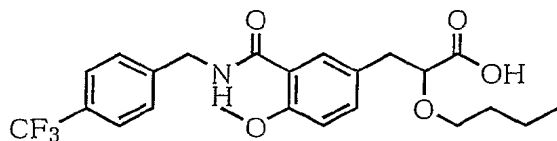
実施例 10a)



実施例 9 a) と同様の方法でメチル 2-ブトキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.25-1.32 (m, 2H) 1.46-1.55 (m, 2H) 2.98 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.25 (dt, J=6.8, 8.8Hz, 1H) 3.55 (dt, J=6.8, 8.8Hz, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.01 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H)

4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.35 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)  
 実施例 10b)

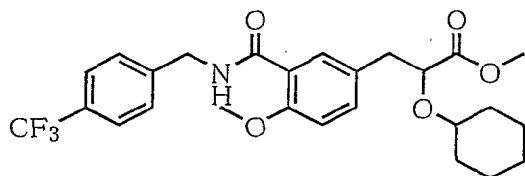


実施例 9b) と同様の方法で 2-ブトキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.77 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.15-1.25 (m, 2H) 1.32-1.41 (m, 2H) 2.82 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.91 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.20 (dt, J=6.4, 9.2Hz, 1H) 3.46 (dt, J=6.4, 9.2Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.90 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.0Hz, 2H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.32 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.77 (t, J=6.0Hz, 1H)

### 実施例 11

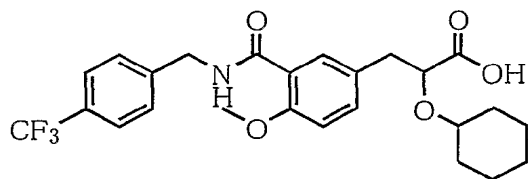
実施例 11a)



実施例 9 a) と同様の方法でメチル 2-シクロヘキシルオキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル)フェニル]プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 0.80 (dd, J=6.4, 16.0Hz, 1H) 1.08-1.90 (m, 9H) 2.96 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.02 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.14-3.21 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)

## 実施例 11b)

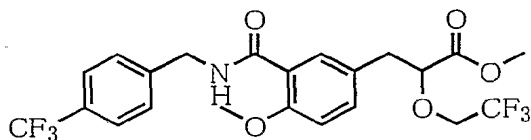


実施例 9b) と同様の方法で 2-シクロヘキシルオキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.75 (dd,  $J=6.4, 16.0\text{Hz}$ , 1H) 1.00-1.71 (m, 9H) 2.78 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.18-3.23 (m, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.03 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.55 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 7.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.33 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.63 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.67 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.77 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 12

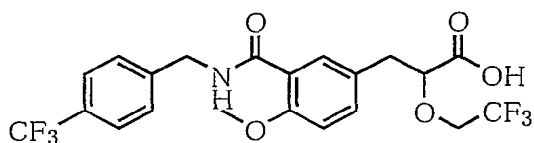
## 実施例 12a)



実施例 9 a) と同様の方法でメチル 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 3.04 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.15 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.67 (dd,  $J=8.8, 12.0\text{Hz}$ , 1H) 3.73 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.03 (d,  $J=8.8, 12.0\text{Hz}$ , 1H) 4.20 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.73 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.91 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.36 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.29 (m, 1H)

## 実施例 12b)

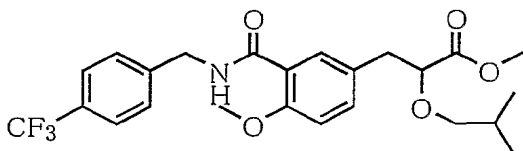


実施例 9b) と同様の方法で 3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.92 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.01 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.03 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H) 4.11 (d, J=8.8, 12.0Hz, 1H) 4.26 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.55 (d, J=6.4Hz, 2H) 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.31 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.78 (t, J=6.4Hz, 1H)

### 实施例 13

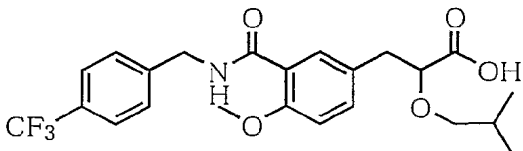
实施例 13a).



実施例 9 a) と同様の方法でメチル 2-イソブトキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]プロパノエートを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.82 (d, J=6.4Hz, 6H) 1.80 (tq, J=6.4, 6.4Hz, 1H) 2.98 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.99 (dd, J=6.4, 8.8Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.8, 14.0Hz, 1H) 3.36 (dd, J=6.4, 8.8Hz, 1H) 3.72 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H) 4.73 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.29 (m, 1H)

### 实施例 13b)



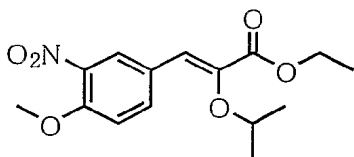
実施例 9b) と同様の方法で 2-イソブトキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオ

ロメチル) ベンジル] アミノ] カルボニル] フェニル] プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.74 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) 1.67 (tq,  $J=6.4$ , 6.4Hz, 1H) 2.82 (dd,  $J=8.0$ , 14.4Hz, 1H) 2.92 (dd,  $J=4.8$ , 14.4Hz, 1H) 2.96 (dd,  $J=6.4$ , 8.8Hz, 1H) 3.26 (dd,  $J=6.4$ , 8.8Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.90 (dd,  $J=4.8$ , 8.0Hz, 1H) 4.55 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (dd,  $J=2.4$ , 8.0Hz, 1H) 7.51 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.62 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.67 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.76 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 14

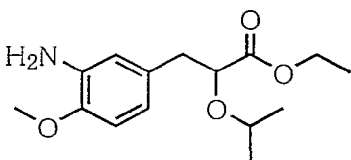
##### 製造例 14a)



エチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート 1.5g をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム 0.22g を加えた。反応液を氷冷下で 20 分間攪拌した後、4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド 0.88g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出分画よりエチル-2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロパノエート 0.85g を E-Z 混じりで得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17+1.37 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.27+1.31 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 3.94+3.98 (s, 3H) 4.17+4.28 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.10+6.88 (s, 1H) 7.00+7.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.40+7.91 (dd,  $J=8.0$ , 2.0Hz, 1H) 7.75+8.37 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

##### 製造例 14b)



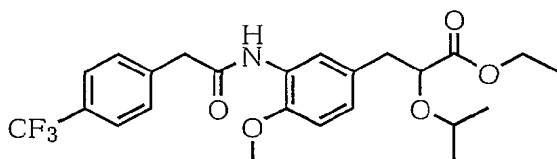
エチル-2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロパノエート 0.85g をエタノール 15ml に溶解し、10%パラジウム炭素 0.3g を加え、水素雰囲気



気下で4時間撹拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(6:1) 溶出分画よりエチル-3-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 0.72gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (m, 2H) 3.50 (dq,  $J=6.4$ , 6.4Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=8.4$ , 4.8Hz, 1H) 4.17 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.60 (dd,  $J=8.0$ , 2.0Hz, 1H) 6.67 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.70 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

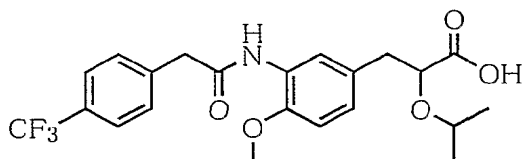
実施例 14c)



エチル-3-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 0.3g と ( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオロ-p-トリル) 酢酸 0.218g をテトラヒドロフラン 7ml に溶解し、カルボニルジイミダゾール 0.22g とトリエチルアミン 0.23ml を加え、50℃で2時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(6:1) 溶出分画よりエチル-2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチルアミノ)フェニル]プロパノエート 0.34gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.10 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (dd,  $J=14.0$ , 6.0Hz, 1H) 2.93 (dd,  $J=14.0$ , 4.4Hz, 1H) 3.48 (dq,  $J=6.0$ , 6.0Hz, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.78 (s, 2H) 4.02 (dd,  $J=7.6$ , 4.4Hz, 1H) 4.15 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.72 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.91 (dd,  $J=8.0$ , 2.0Hz, 1H) 7.46 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.73 (s, 1H) 8.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 14d)

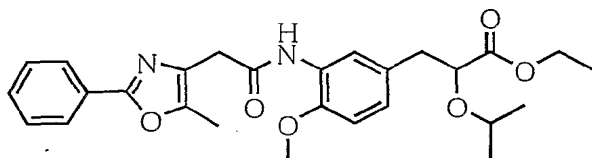


エチル-2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチルアミノ)フェニル)プロパノエート 0.34g をエタノール 5ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム 0.28ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]アミノ)フェニルプロパン酸 0.28g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.89 (dd,  $J=14.0$ , 6.0Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=14.0$ , 4.4Hz, 1H) 3.58 (dq,  $J=6.0$ , 6.0Hz, 1H) 3.75 (s, 3H) 3.80 (s, 2H) 4.13 (dd,  $J=7.6$ , 4.4Hz, 1H) 6.74 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.90 (dd,  $J=8.0$ , 2.0Hz, 1H) 7.48 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.65 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.73 (s, 1H) 8.26 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 15

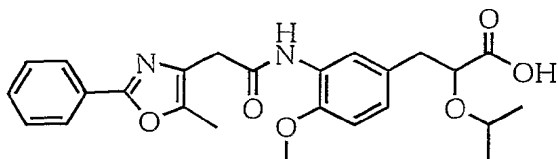
実施例 15c)



実施例 14 c) と同様の方法により、エチル-2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾリル-4-イル)アセチル]アミノ]フェニル)プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.13 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.40 (s, 3H) 2.87 (dd,  $J=14.0$ , 8.8Hz, 1H) 2.95 (dd,  $J=14.0$ , 8.8Hz, 1H) 3.50 (dq,  $J=6.4$ , 6.4Hz, 1H) 3.63 (s, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.04 (dd,  $J=8.4$ , 4.8Hz, 1H) 4.17 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.90 (dd,  $J=8.0$ , 2.0Hz, 1H) 7.47 (m, 3H) 8.08 (m, 2H) 8.33 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.42 (s, 1H)

実施例 15d)

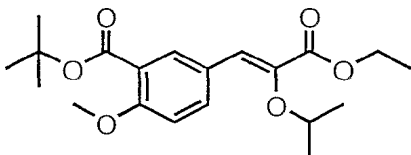


実施例 14 d) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-([2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル) アセチル] アミノ) フェニル) プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.40 (s, 3H) 2.89 (dd,  $J=14.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.09 (dd,  $J=14.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.58 (dq,  $J=6.4, 6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (s, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.14 (dd,  $J=8.4, 4.8\text{Hz}$ , 1H) 6.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.88 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.46 (m, 3H) 8.08 (m, 2H) 8.33 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.46 (s, 1H)

#### 実施例 16

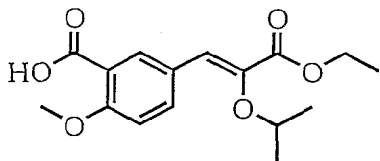
##### 製造例 16a)



エチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-イソプロピルアセテート 1.6g をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、氷冷下で 60%水素化ナトリウム 0.24g を加えた。反応液を氷冷下で 30 分間攪拌した後、tert-ブチル 5-ホルミル-2-メトキシベンゾエート 1.2g を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より tert-ブチル 5-(3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-2-メトキシベンゾエート 1.5g を E-Z 混じりで得た。

$^1\text{H-NMR}$  (Z-isomer,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) 1.36 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.59 (s, 9H) 3.91 (s, 3H) 4.29 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.41 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.92 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (s, 1H) 7.85 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.26 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

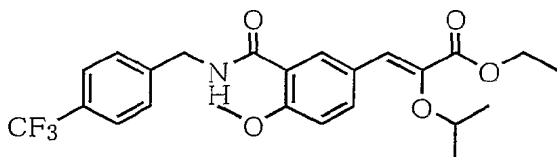
##### 製造例 16b)



tert-ブチル 5-(3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソ-1-プロペニル)-2-メトキシベンゾエート 0.3g をジクロロメタン 2.5ml に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 1.2ml を加え、そのまま氷冷下 2 時間攪拌した。反応混合物にトルエン 30ml を加え溶媒を減圧留去する操作を 2 回繰り返した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より 5-[(Z)-3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソ-1-プロペニル]-2-メトキシ安息香酸 65mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) 1.36 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.09 (s, 3H) 4.29 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.47 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (s, 1H) 7.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.18 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.57 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例 16c)

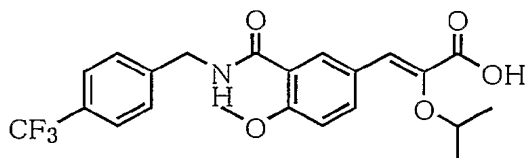


5-[(E)-3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソ-1-プロペニル]-2-メトキシ安息香酸 65mg と 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン 37mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 33 $\mu$ l、トリエチルアミン 30 $\mu$ l を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1) 溶出分画よりエチル (Z)-2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)カルボニル]フェニル]-2-プロペノエート 77mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) 1.36 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 3.97 (s, 3H) 4.29 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.47 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.75 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.01 (s, 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.60 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.12 (dd,  $J=2.4,$

8.0Hz, 1H) 8.18 (m, 1H) 8.57 (d, J=2.4Hz, 1H)

実施例 16d)

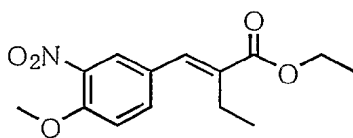


エチル (Z)-2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-({[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-プロペノエート 77mg をメタノール 2ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 1ml を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して (Z)-2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-({[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-プロペン酸 44mg を得た

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (d, J=6.4Hz, 6H) 3.90 (s, 3H) 4.46 (sept, J=6.4Hz, 1H) 4.56 (d, J=6.4Hz, 2H) 6.90 (s, 1H) 7.15 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.87 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 8.30 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.82 (m, 1H)

#### 実施例 17

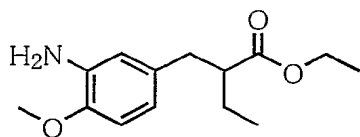
製造例 17a)



製造例 14a) と同様の方法でエチル 2-エチル-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2-プロペノエートを E-Z 混じりで得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.15+1.35 (m, 6H) 2.45+2.53 (q, J=6.0Hz, 2H) 3.95+3.98 (s, 3H) 4.18+4.27 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.52+7.53 (d, 1H) 7.01+7.11 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.44+7.55 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) 7.79+7.89 (d, J=2.0Hz, 1H)

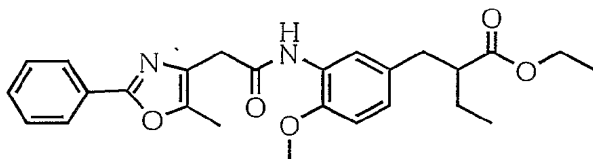
製造例 17b)



製造例 14b) と同様の方法でエチル 2-(3-アミノ-4-メトキシベンジル) ブタノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.56 (m, 2H)  
2.52 (m, 1H) 2.59 (dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 2.80 (dd,  $J=13.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H)  
4.08 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.50 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.54 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)  
6.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

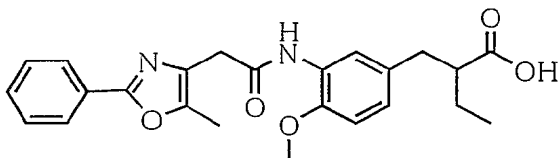
実施例 17c)



実施例 14 c) と同様の方法でエチル 2-(4-メトキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)アセチル]アミノ)ベンジル) ブタノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.18 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.58 (m, 2H)  
2.56 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=13.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (s, 2H)  
3.74 (s, 3H) 4.08 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.71 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.79 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 2H)  
7.46 (m, 3H) 8.07 (m, 2H) 8.25 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.40 (bs, 1H)

実施例 17d)



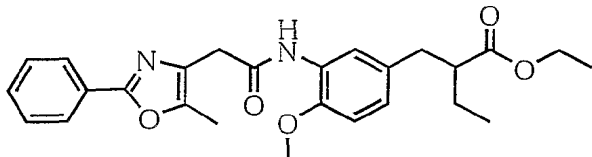
実施例 14 d) と同様の方法で 2-(4-メトキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)アセチル]アミノ)ベンジル) ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.60 (m, 2H) 2.61 (m, 1H) 2.72 (dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H)  
2.90 (dd,  $J=13.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.62 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 6.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)  
6.83 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 2H) 7.46 (m, 3H) 8.06 (m, 2H)

8.26 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.40 (bs, 1H)

### 実施例 18

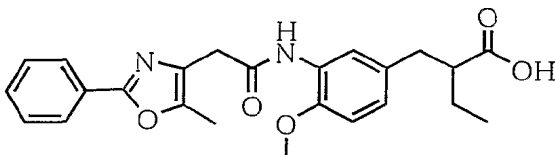
実施例 18c)



実施例 17 c) と同様の方法でエチル 2-(4-メトキシ-3-[[2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]アミノ]ベンジル)ブタノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.58 (m, 2H) 2.54 (m, 1H) 2.67 (dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 2.86 (dd,  $J=13.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.77 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.08 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.83 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (m, 2H) 7.61 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.77 (bs, 1H) 8.17 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 18d)

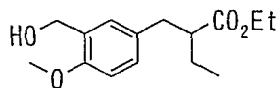


実施例 17 d) と同様の方法で 2-(4-メトキシ-3-[[2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]アミノ]ベンジル)ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.59 (m, 2H) 2.59 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=13.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 3.70+3.77 (s, 2H) 3.79+3.81 (s, 3H) 6.74 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.86 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H) 7.60 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) 7.78 (bs, 1H) 8.17 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例 19

製造例 19a)

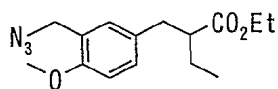


5-[2-(エトキシカルボニル)ブチル]-2-メトキシ安息香酸 0.50g をテトラヒドロ

フラン 8ml に溶解し、氷冷下でクロロギ酸エチル 0.20ml およびトリエチルアミン 0.29ml を加えた。反応液を氷冷下で 10 分間攪拌した後、不溶物を濾過した。母液を再度氷冷し、水 10  $\mu$ l および水素化ホウ素ナトリウム 136mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画よりエチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート 0.47g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.64 (m, 2H) 2.51-2.57 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 4.04-4.10 (m, 2H) 4.65 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (s, 1H)

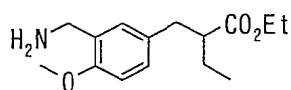
#### 製造例 19b)



エチル 2-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート 0.47g をトルエン 6ml に溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル 0.54ml およびジアザビスクロ [5.4.0] ウンデセン 0.37ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1) 溶出分画より 1-[5-[2-(エトキシカルボニル)ブチル]-2-メトキシベンジル]-1,2-トリアザジエン-2-イウム 0.47g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.64 (m, 2H) 2.51-2.57 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.02-4.12 (m, 2H) 4.30 (s, 2H) 6.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.03 (s, 1H) 7.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 製造例 19c)

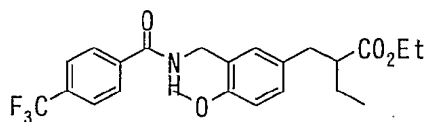




1-[5-[2-(エトキシカルボニル)ブチル]-2-メトキシベンジル]-1,2-トリアザジエン-2-イウム 0.47g をテトラヒドロフラン 6ml に溶解し、水 0.4ml およびトリフェニルホスフィン 0.55g を加え、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン (10:1:0.1) 溶出分画よりエチル 2-[3-(アミノメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート 0.40g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.64 (m, 2H) 2.49-2.56 (m, 1H) 2.67 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.86 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.77 (s, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.04-4.10 (m, 2H) 6.76 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.00 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.01 (s, 1H)

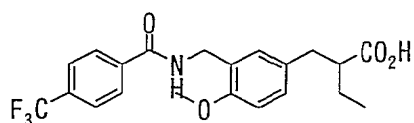
実施例 19d)



エチル 2-[3-(アミノメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート 0.40g と 4-(トリフルオロメチル)安息香酸 0.29g を N,N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 0.24ml、トリエチルアミン 0.21ml を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画よりエチル 2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]ベンジル]ブタノエート 0.59 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.67 (m, 2H) 2.49-2.56 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=6.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.86 (dd,  $J=8.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 2H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.67-6.72 (m, 1H) 6.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.86 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例 19e)

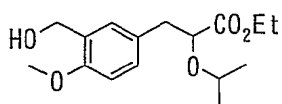


エチル 2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル)ベンジル]ブタノエート 0.59g をエタノール 5ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 2ml を加え、70℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル)ベンジル]ブタン酸 0.50g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.80 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.39-1.46 (m, 2H) 2.33-2.40 (m, 1H) 2.55 (dd,  $J=6.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.72 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.77 (s, 3H) 4.42 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.88 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.01 (s, 1H) 7.03 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 9.03 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 20

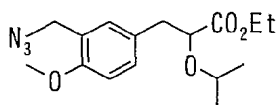
##### 製造例 20a)



製造例 19a) と同様の方法でエチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=5.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.11-4.21 (m, 2H) 4.65 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.79 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (s, 1H)

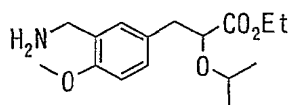
##### 製造例 20b)



製造例 19b) と同様の方法で 1-[5-(3-エトキシイソプロポキシオキソプロピル)-2-メトキシベンジル]-1,2-トリアザジエン-2-イウムを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=8.8$ , 13.6Hz, 1H) 2.95 (dd,  $J=4.8$ , 13.6Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=4.8$ , 8.8Hz, 1H) 4.15-4.21 (m, 2H) 4.32 (s, 2H) 6.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H)

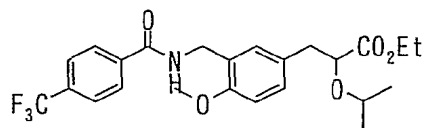
製造例 20c)



製造例 19c) と同様の方法でエチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=8.8$ , 13.6Hz, 1H) 2.95 (dd,  $J=4.8$ , 13.6Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=4.8$ , 8.8Hz, 1H) 4.15-4.21 (m, 2H) 4.32 (s, 2H) 6.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H)

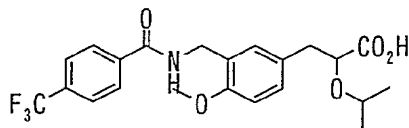
実施例 20d)



実施例 19d) と同様の方法でエチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル]プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=8.4$ , 14.0Hz, 1H) 2.95 (dd,  $J=4.8$ , 14.0Hz, 1H) 3.51 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.8$ , 8.4Hz, 1H) 4.12-4.20 (m, 2H) 4.62 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.65-6.70 (m, 1H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.86 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

## 実施例 20e)

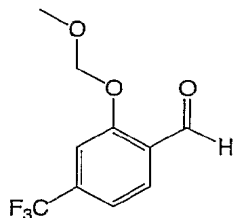


実施例 19e) と同様の方法で 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.78 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 0.93 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.68 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 2.81 (dd,  $J=4.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.41 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.78 (s, 3H) 3.92 (dd,  $J=4.8$ , 8.4Hz, 1H) 4.43 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.88 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (s, 1H) 7.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.09 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 9.06 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 21

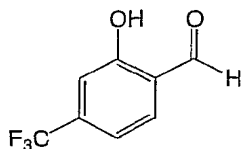
## 製造例 21a)



1-(メトキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン 7.0 g を無水ジエチルエーテル 300ml に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  でノルマルブチルリチウム (2.5M ヘキサン溶液) 19ml を滴下した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、再び  $-78^\circ\text{C}$  に冷却して、N, N-ジメチルホルムアミド 10ml を加えた。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出画分より 1-(メトキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド 5.0 g を赤燈色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.54 (s, 3H) 5.35 (s, 2H) 7.34 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.49 (s, 1H) 7.94 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 10.52 (s, 1H)

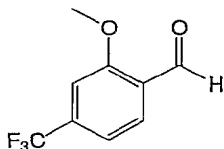
## 製造例 21b)



1-(メトキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド 5.0 g をアセトン 25ml に溶かし、6N 塩酸 22ml を加えた。室温で 3 時間反応させ、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド 4.5g を淡赤燈色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.2-7.3 (m, 2H) 7.70 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 10.0 (s, 1H) 11.1 (s, 1H)

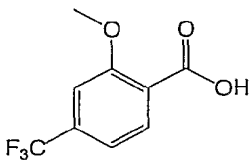
製造例 21c)



2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド 4.5g を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド 20ml に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性) 1.0g を加え、室温で 30 分撹拌した。これにヨウ化メチル 1.8ml を滴下し、1 時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出画分より 2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド 3.0g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.00 (s, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.29 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 10.50 (s, 1H)

製造例 21d)

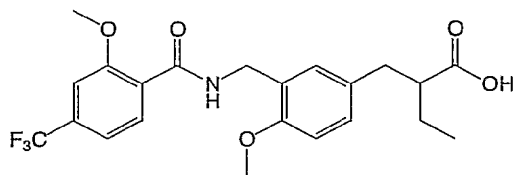


2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンツアルデヒド 3.0g をジメチルスルホキシド 50ml とリン酸二水素ナトリウム 1.6g 水溶液 (20ml) に溶解し、亜塩素酸ナト

リウム 8.0 g 水溶液 (30ml) を滴下した。室温で 3 日間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:7) 溶出画分より、2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 0.8 g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.14 (s, 3H) 7.29 (s, 1H) 7.41 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

実施例 21e)

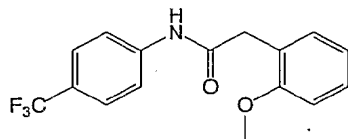


2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 0.24 g とエチル 2-[3-(アミノメチル)-4-メトキシベンジル]ブタノエート 0.3 g を実施例 19d) に続き、実施例 19e) と同様に処理し、2-[4-メトキシ-3-([2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]ベンジル]ブタン酸 0.3 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.5-1.7 (m, 2H) 2.5-2.6 (m, 1H) 2.69 (dd,  $J=7, 14\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=8, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 4.62 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (s, 2H) 7.28-7.34 (m, 1H) 8.26-8.40 (m, 1H) 8.36 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 22

製造例 22a)

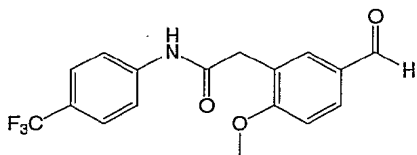


2-メトキシフェニル酢酸 5.0 g をジクロロメタン 20ml に溶解し、二塩化オキサリル 4.6 g を加え、室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒と過剰の二塩化オキサリルを留去し、残渣をジクロロメタン 20ml に溶解し、氷冷下 4-トリフルオロメチルアニリン 14g を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽

出し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。析出した固体をろ取後ジエチルエーテルで洗浄し、N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド 8.0 g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.73 (s, 2H) 4.95 (s, 3H) 6.98 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.00 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.28-7.35 (m, 2H) 7.50-7.60 (m, 4H) 7.91 (s, 1H)

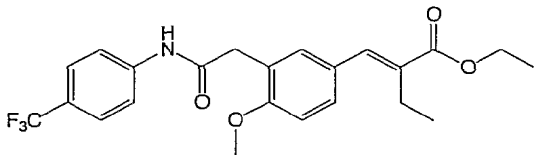
製造例 22b)



N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド 1.0 g をトリフルオロ酢酸 10ml に溶かし、ヘキサメチレンテトラミン 0.46 g を加え、85℃で3時間反応させた。反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、更に炭酸水素ナトリウムを  $\text{pH}=8$  になるまで加えた。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出画分より N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)アセトアミド 0.7 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.78 (s, 2H) 4.00 (s, 3H) 7.07 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.54 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H) 7.57 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H) 7.85 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 7.83-7.90 (m, 1H) 9.91 (s, 1H)

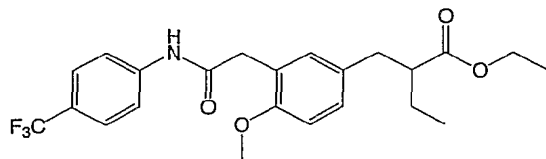
実施例 22c)



N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)アセトアミド 0.7 g と 2-ホスホノブタン酸エチル 1.6 g を製造例 1a) と同様に処理し、エチル 2-エチル-3-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル]フェニル)-2-プロペノエート 0.8 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.18 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.34 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 2.55 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H)  
 3.74 (s, 2H) 3.97 (s, 3H) 4.26 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 6.99 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H)  
 7.38 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ , 1H) 7.48–7.62 (m, 5H) 7.82 (s, 1H)

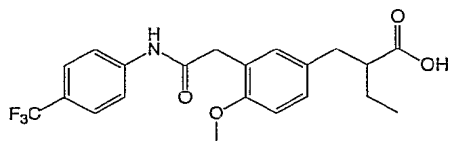
#### 実施例 22d)



エチル 2-エチル-3-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル]フェニル)-2-プロペノエート 0.3g を製造例 1b) と同様に処理し、エチル 2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル]ベンジル)ブタノエート 0.3g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.91 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.5–1.8 (m, 2H) 2.48–  
 2.60 (m, 1H) 2.71 (dd,  $J=6, 14\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=4, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.68 (s, 2H) 3.91 (s, 3H)  
 3.95–4.10 (m, 2H) 6.86 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H) 7.09 (s, 1H) 7.06–7.12 (m, 1H)  
 7.51 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H) 7.56 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H) 7.94 (s, 1H)

#### 実施例 22e)



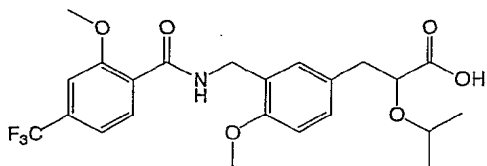
エチル 2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル]ベンジル)ブタノエート 0.3g を実施例 19e) と同様に処理し、2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル]ベンジル)ブタン酸 0.11g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.84 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 3H) 1.46 (sept,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 2.35–2.60 (m, 1H)  
 2.57 (dd,  $J=6, 14\text{Hz}$ , 1H) 2.74 (dd,  $J=8, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.61 (s, 2H) 3.71 (s, 3H)  
 6.86 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.02 (s, 1H) 7.03 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.64 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H)  
 7.79 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H) 10.4 (s, 1H) 12.1 (s, 1H)

#### 実施例 23



## 実施例 23a)

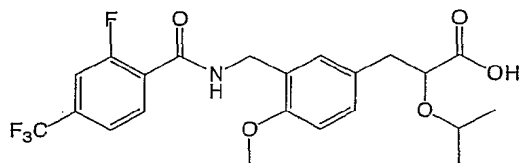


エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 0.15g と 2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 0.24g を実施例 19d) に続き、実施例 1d) と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル)フェニル]プロパン酸 0.15g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=8, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.03 (dd,  $J=4, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6\text{Hz}$ , 1H) 3.88 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 4.08 (dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ , 1H) 4.63 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (s, 1H) 7.22 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.35 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 24

## 実施例 24a)



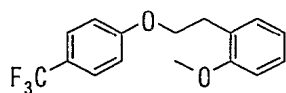
エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 0.15g を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、ピリジン 0.2ml と 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸クロリド 0.24g を加え、室温で 12 時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 溶出画分よりエチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル)フェニル]プロパノエート 0.2g を淡黄色油状物として得た。これを更に実施例 1d) と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([2-

フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]メチル)フェニル]プロパン酸 0.15g を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=8, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ , 1H) 4.64 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.34-7.5 (m, 1H) 8.22 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 25

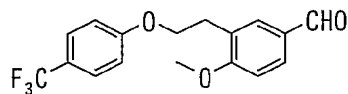
### 製造例 25a)



4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド 1.1g および 2-メトキシフェネチルアルコール 1.0g をテトラヒドロフラン 200ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 2.6g およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート 2.0g を加え、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (10:1) 溶出分画より 1-メトキシ-2-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンゼン 1.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.14 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.85 (s, 3H) 4.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.85-6.92 (m, 2H) 6.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.20-7.27 (m, 2H) 7.51 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

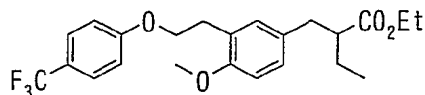
### 製造例 25b)



1-メトキシ-2-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンゼン 1.6g を実施例 22b) と同様に処理し、4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンズアルデヒド 0.20g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.93 (s, 3H) 4.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.95 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.78 (s, 1H) 7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 9.89 (s, 1H)

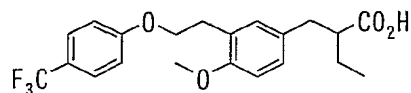
### 実施例 25c)



4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンズアルデヒド 0.20g を製造例 1a) に続き、製造例 1b) と同様に処理し、エチル 2-(4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンジル)ブタノエート 0.22g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.52-1.67 (m, 2H) 2.48-2.56 (m, 1H) 2.67 (dd,  $J=6.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.81 (s, 3H) 4.04-4.10 (m, 2H) 4.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.00 (s, 1H) 7.01 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例 25d)

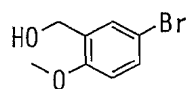


エチル 2-(4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンジル)ブタノエート 0.22g を実施例 19e) と同様に処理し、2-(4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンジル)ブタン酸 0.20g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.53-1.67 (m, 2H) 2.52-2.60 (m, 1H) 2.69 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.90 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.81 (s, 3H) 4.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.02 (s, 1H) 7.03 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例 26

##### 製造例 26a)

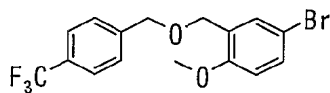


5-ブロモ-2-メトキシ安息香酸 3.0g を製造例 19a) と同様に処理し、5-ブロモ-2-メトキシフェニルメタノール 1.7g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20 (m, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.64 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ ,

1H) 7.37 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.52 (d, J=2.0Hz, 1H)

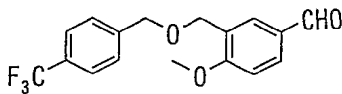
製造例 26b)



5-ブロモ-2-メトキシフェニルメタノール 0.8g をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド 2.6g および水素化ナトリウム (60% 油状) 0.22g を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出分画より 4-ブロモ-1-メトキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)メチル)ベンゼン 1.4g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.80 (s, 3H) 4.57 (s, 2H) 4.64 (s, 2H) 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.50 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.52 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.0Hz, 2H)

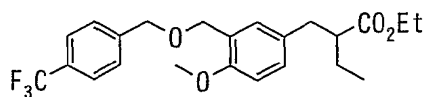
製造例 26c)



4-ブロモ-1-メトキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)メチル)ベンゼン 1.4g をテトラヒドロフラン 15ml に溶解し、-78℃に冷却した後、n-ブチルリチウム (1.5M ペンタン溶液) 3.0ml を加えた。反応液を-78℃で 30 分間攪拌した後、N-ホルミルモルホリン 0.45ml を加え、-78℃で 1 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より 4-メトキシ-3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒド 0.42g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.92 (s, 3H) 4.63 (s, 2H) 4.70 (s, 2H) 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.84 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.98 (d, J=2.0Hz, 1H) 9.90 (s, 1H)

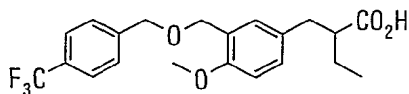
## 実施例 26d)



4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル)ベンズアルデヒド 0.42g を製造例 1a) に続き、製造例 1b) と同様に処理し、エチル 2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル)ベンジル]ブタノエート 0.33g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.52-1.68 (m, 2H) 2.50-2.57 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H) 4.01-4.10 (m, 2H) 4.57 (s, 2H) 4.64 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.19 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

## 実施例 26e)

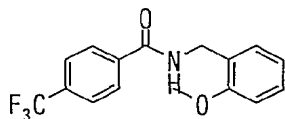


エチル 2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル)ベンジル]ブタノエート 0.33g を実施例 19e) と同様に処理し、2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル)ベンジル]ブタン酸 0.30g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.54-1.68 (m, 2H) 2.55-2.62 (m, 1H) 2.71 (dd,  $J=6.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.57 (s, 2H) 4.63 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.49 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

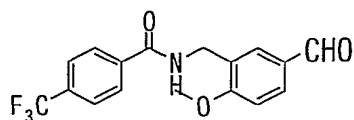
## 実施例 27

## 製造例 27a)



4-(トリフルオロメチル)安息香酸 5.7g と 2-メトキシベンジルアミン 4.0g を N,N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 4.8ml、トリエチルアミン 4.2ml を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より N1-(2-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 8.7g を得た。

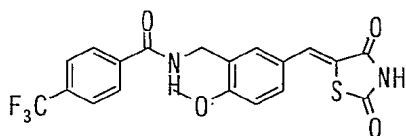
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.89 (s, 3H) 4.65 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.70 (br, 1H) 6.92 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.28-7.36 (m, 2H) 7.68 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.86 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)  
製造例 27b)



N1-(2-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 8.7g をトリフルオロ酢酸 20ml に溶かし、ヘキサメチレンテトラミン 3.9g を加え、85℃で 3 時間反応させた。反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、更に炭酸水素ナトリウムを  $\text{pH}=8$  になるまで加えた。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出画分より N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 4.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.99 (s, 3H) 4.72 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.70 (br, 1H) 7.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.83-7.90 (m, 4H) 9.89 (s, 1H)

実施例 27c)



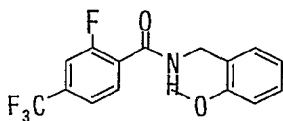
N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 1.5g をトルエン 15ml に溶解し、2,4-チアゾリジンジオン 0.52g、ピロリジン 36mg

および酢酸 30mg を加え、ディーンスターク装置を付して 2 時間加熱還流した。室温まで冷却後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥し、N1-[5-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾラン-5-イリデン) メチル]-2-メトキシベンジル]-4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド 1.4g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.90 (s, 3H) 4.47 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.70 (br, 1H) 7.17 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (s, 1H) 7.54 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.70 (s, 1H) 7.87 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 9.23 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例 28

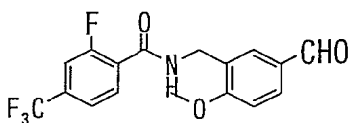
#### 製造例 28a)



2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 1.5g と 2-メトキシベンジルアミン 0.90g を製造例 27a) と同様に処理し、N1-(2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド 2.0g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 3.90 (s, 3H) 4.67 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H) 6.90-6.96 (m, 2H) 7.25-7.39 (m, 4H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.24 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

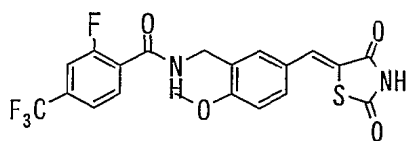
#### 製造例 28b)



N1-(2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド 2.0g を製造例 27b) と同様に処理し、N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド 1.1g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 4.00 (s, 3H) 4.72 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 7.03 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (br, 1H) 7.40 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H) 7.53 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.84-7.88 (m, 2H) 8.25 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 9.89 (s, 1H)

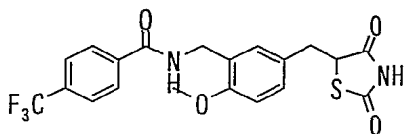
#### 実施例 28c)



N1-[5-(2-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 1.1g を実施例 27c) と同様に処理し、N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 0.70g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.89 (s, 3H) 4.45 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 7.18 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.44 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.55 (dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.71 (s, 1H) 7.83-7.90 (m, 2H) 9.02 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 29

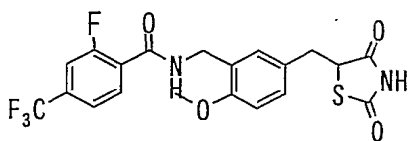


N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 0.55g を N,N-ジメチルホルムアミド 20ml に懸濁し、10%パラジウム炭素 0.60 g を加え、50 度、 $15\text{kg}/\text{cm}^2$  に水素加圧下 16 時間攪拌した。反応後、触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 1.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.99 (dd,  $J=9.2, 17.5\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=4.0, 17.5\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.79 (dd,  $J=4.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 9.05 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 30



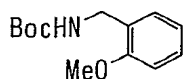


N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 0.70g を製造例 29) と同様に処理し、N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 0.47g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.01 (dd,  $J=9.6, 18.0\text{Hz}$ , 1H) 3.31 (dd,  $J=4.0, 18.0\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.40 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.81 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (m, 2H) 7.66 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.80-7.84 (m, 2H) 8.88 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例 31

#### 製造例 31a)

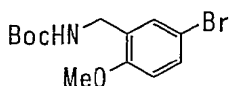


2-メトキシベンジルアミン 13.0g をテトラヒドロフラン 80ml に溶解し、第三ブチルジカーボネート 16g のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、第三ブチル N-(2-メトキシベンジル)カルバメート 19.0g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H) 3.84 (s, 3H) 4.27-4.33 (m, 2H) 5.01 (br, 1H) 6.84 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.23-7.29 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $\text{MH}^+$ )

#### 製造例 31b)

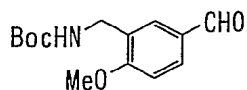


第三ブチル N-(2-メトキシベンジル)カルバメート 6.04g をアセトニトリル 50ml に溶解し、N-ブロモコハクイミド 4.6g を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水にて順次洗浄し

太。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメチル第三ブチルメチルエーテルとヘキサンの混液で洗浄し、第三ブチル N-(5-ブロモ-2-メトキシベンジル) カルバメート 6.97g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H) 3.62 (s, 3H) 4.26 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.97 (br, 1H) 6.72 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (dd,  $J=2.8, 11.2\text{Hz}$ ) 7.35 (s, 1H)

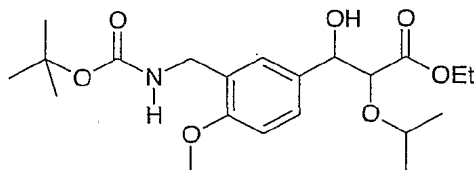
製造例 31c)



第三ブチル N-(5-ブロモ-2-メトキシベンジル) カルバメート 1.015g、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 45mg、ギ酸ナトリウム 330mg、およびトリフェニルホスフィン 17mg を無水 N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、一酸化炭素雰囲気下で  $110^\circ\text{C}$  にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水、にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より第三ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル) カルバメート 640mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H) 3.94 (s, 3H) 4.36 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.00 (br, 1H) 6.98 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.80-7.83 (m, 2H) 9.88 (s, 1H)

製造例 31d)



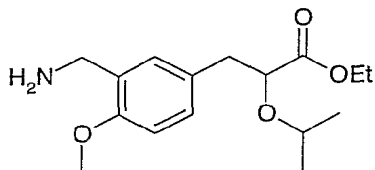
窒素雰囲気下でヘキサメチルジシラザンナトリウム (1M テトラヒドロフラン溶液) 80ml をテトラヒドロフラン 40ml で希釈し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した後、エチル 2-イソプロポキシ酢酸 11.68g のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加えた。30 分攪拌した後、tert-ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル) カルバメート 10.73g のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加え、更に 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム

水溶液 100ml を加えた。反応液を水 400ml と酢酸エチル 500ml に注ぎ、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル)、エチル 3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシプロパノエート(エリスロ体およびスレオ体の混合物) 12.8g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.99 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 2.91 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 3.43 (sept,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 4.03 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H) 4.12 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) 4.29 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H) 4.86 (dd,  $J=5.2, 6.3\text{Hz}$ , 1H) 4.99 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) 7.23-7.29 (m, 2H)

$\delta$  : 1.11 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 3.00 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (sept,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 3.95 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H) 4.08 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H) 4.29 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (dd,  $J=4.4, 5.9\text{Hz}$ , 1H) 4.99 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) 7.23-7.29 (m, 2H)

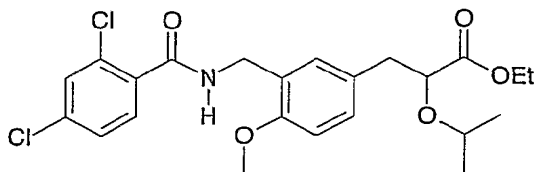
製造例 31e)



エチル 3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソプロポキシプロパノエート(エリスロ体およびスレオ体の混合物) 24.7g をトリフルオロ酢酸 400ml に溶解し、トリエチルシラン 96ml を加え、38 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を 3N 塩酸 300ml とヘキサン 200ml に溶解した。水層をヘキサン 100ml で洗浄し、5N 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、ジクロロメタン 200ml $\times$ 4 で抽出した。有機層を合わせた。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、tlc 並びに  $^1\text{H-nmr}$  において製造例 2c) で得た化合物と同一のエチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソ

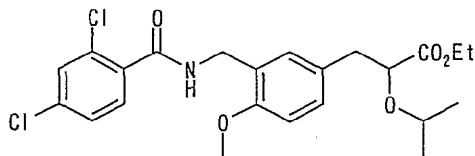
プロポキシプロパノエート 13.0g を淡黄色油状物として得た。

実施例 31f)



エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 18.67g およびトリエチルアミン 7.7g のジエチルエーテル (300ml) 溶液に水冷下 2,4-ジクロロベンゾイルクロリド 15.9g のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液を滴下した。氷冷下で 30 分、更に室温で 30 分攪拌した後、反応液を水 500ml に注ぎ、酢酸エチル 300ml で抽出した。有機層を飽和硫酸水素ナトリウム水溶液 200ml、飽和炭酸水素ナトリウム 200ml、および飽和食塩水 200ml で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル)、tlc 並びに  $^1\text{H}$ -nmr において実施例 31g) で得た化合物と同一のエチル 3-([3-((2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエート 28.2g を無色固体として得た。

実施例 31g)

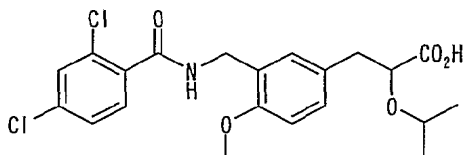


エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートと 2,4-ジクロロ安息香酸を実施例 19d) と同様に処理し、エチル 3-([3-((2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.23 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 2.87 (dd,  $J=8.4$ , 13.6Hz, 1H) 2.94 (dd,  $J=4.8$ , 13.6Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.8$ , 8.4Hz, 1H) 4.05-4.20 (m, 2H) 4.61

(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.74-6.84 (m, 1H) 6.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.29 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

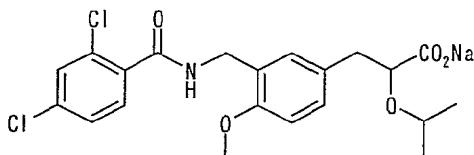
#### 実施例 31h)



実施例 1d) と同様に処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシシクロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=7.2, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.0, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.4, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.83 (m, 1H) 7.16 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.29 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.64 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 31i)

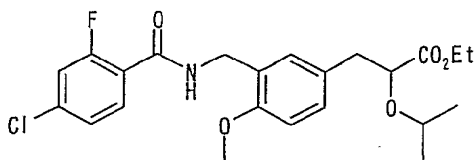


3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシシクロパン酸 1.0g をエタノール 5ml に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液 2.3ml を加え減圧下溶媒を留去し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシシクロパン酸 ナトリウムを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.79 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.51 (dd,  $J=9.2, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.79 (dd,  $J=4.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.48 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.63 (dd,  $J=3.6, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.75 (s, 3H) 4.35 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (s, 1H) 7.48 (s, 2H) 7.67 (s, 1H) 8.87 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 32

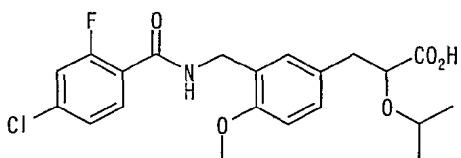
##### 実施例 32a)



エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートと 4-クロロ-2-フルオロ安息香酸を実施例 19d) と同様に処理し、エチル 3-(3-[[4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.13 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.86 (dd,  $J=8.0, 14\text{Hz}$ , 1H) 2.93 (dd,  $J=4.8, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.49 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=5.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.05-4.25 (m, 2H) 4.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.10-7.20 (m, 2H) 7.20 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.2-7.35 (m, 1H) 8.06 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

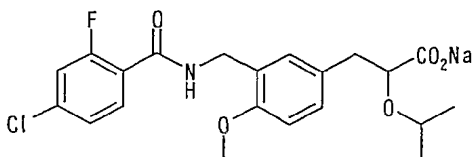
実施例 32b)



実施例 1d) と同様な方法で 3-(3-[[4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.6, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.0, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08-7.18 (m, 2H) 7.16-7.28 (m, 2H) 7.24-7.38 (m, 1H) 8.05 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例 32b)

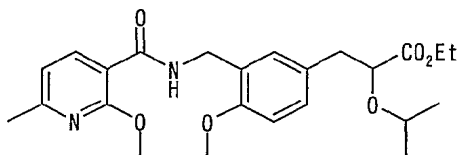


実施例 31c) と同様な方法で 3-(3-[[4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸 ナトリウムを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.77 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.53 (dd,  $J=9.2, 14\text{Hz}$ , 1H) 2.79 (dd,  $J=3.2, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.46 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.64 (dd,  $J=3.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 3.76 (s, 3H) 4.38 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (s, 1H) 7.36 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.53 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 7.67 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 8.76 (m, 1H)

### 実施例 33

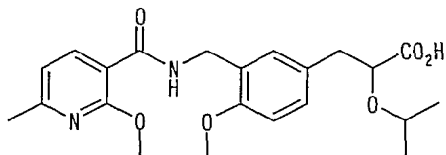
#### 実施例 33a)



エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートと 2-メトキシ-6-メチルニコチン酸を実施例 19d) と同様な方法で処理し、エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([(2-メトキシ-6-メチル-3-ピリジル)カルボニル]アミノ)メチル)フェニル]プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.12 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.21 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.47 (s, 3H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 14\text{Hz}$ , 1H) 2.93 (dd,  $J=5.2, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.49 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.04 (s, 3H) 4.1-4.2 (m, 2H) 4.62 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.86 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.39 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 8.42 (m, 1H)

#### 実施例 33b)

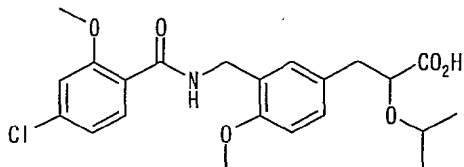


実施例 1d) と同様な方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([(2-メトキシ-6-メチル-3-ピリジル)カルボニル]アミノ)メチル)フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.47 (s, 3H) 2.90

(dd,  $J=7.2, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.04 (dd,  $J=4.4, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.06 (s, 3H) 4.0-4.15 (m, 1H) 4.61 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.86 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.37 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 8.48 (m, 1H)

#### 実施例 34

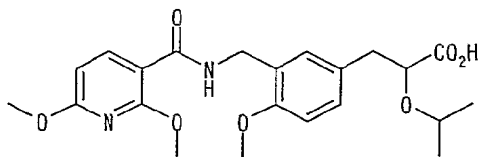


エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシシクロパノエートと 4-クロロ-2-メトキシ安息香酸を実施例 20d) に続き、実施例 1d) と同様に処理し、3-[3-[[4-クロロ-2-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシシクロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.6, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.03 (dd,  $J=4.4, 14\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.88 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.05-4.15 (m, 1H) 4.61 (dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.28 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 35

実施例 35d)



エチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシシクロパノエートと 2,6-ジメトキシニコチン酸を実施例 20d) に続き、実施例 1d) と同様に処理し、3-[3-[[2,6-ジメトキシ-3-ピリジル)カルボニル]アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシシクロパン酸を得た。

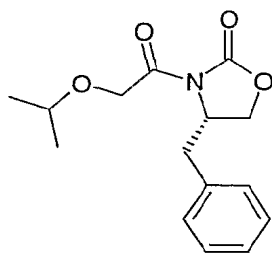
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.13 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 2.89 (dd,  $J=7.6,$



14Hz, 1H) 3.03 (dd, J=4.4, 14Hz, 1H) 3.55 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.88 (s, 3H)  
 3.95 (s, 3H) 4.07 (s, 3H) 3.8-4.2 (m, 1H) 4.60 (dd, J=1.6, 6.0Hz, 2H) 6.41  
 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d,  
 J=2.0Hz, 1H) 8.32 (m, 1H) 8.41 (d, J=8.4Hz, 1H)

### 実施例 36

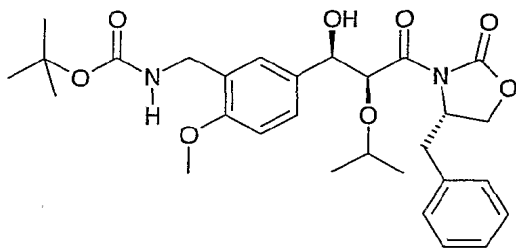
#### 製造例 36a)



2-イソプロポキシ酢酸 98g 及びトリエチルアミン 360ml のテトラヒドロフラン  
 (41) 溶液を-25℃に冷却し、2,2-ジメチルプロパノイル クロリド 92ml を滴下した  
 後、反応液を 5 時間-20℃で攪拌した。無水塩化リチウム 50g と (4S)-4-ベンジル-  
 1,3-オキサゾロン-2-オン 120g を順次加え、室温で更に一晩攪拌した後、反応液を  
 濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル 2l に溶解し、飽和炭酸水素ナトリ  
 ウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出溶媒：ヘキサン-酢酸  
 エチル)、(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-  
 オン 106.6g を無色油状物として得た。

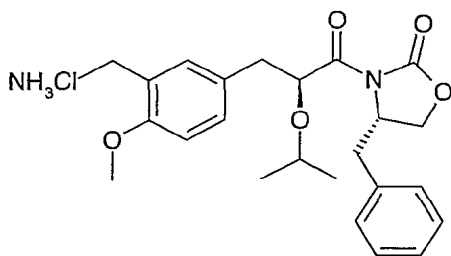
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.17 (d, J=6.0Hz, 6H) 2.81 (dd, J=9.5, 13.4Hz, 1H)  
 3.35 (dd, J=3.2, 13.4Hz, 1H) 3.74 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.24 (dd, J=3.5, 9.3Hz)  
 4.29 (t, J=9.3Hz, 1H) 4.65 (d, J=19.5Hz, 1H) 4.69 (m, 1H) 4.70 (d, J=19.5Hz, 1H)  
 7.22 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.30-7.45 (m, 3H)

#### 製造例 36b)



(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オン  
 127.4g のトルエン (41) 溶液を等分にわけて-75℃に冷却した後、それぞれの溶液に  
 トリエチルアミン 28.0g を加えた。内温が-70℃を超えない速度でジブチルポロン  
 トリフレート (1M ジクロロメタン溶液) 232ml を滴下した。滴下後 50 分撹拌した後、  
 内温を 0℃まで上昇させ、更に 50 分撹拌し、再び-75℃に冷却した。この反応液に  
 予め約-70℃に冷却した tert-ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル) カルバ  
 メートのジクロロメタン (1.41) 溶液をカネールを利用して加え、-75℃で 30 分撹拌  
 した後、約 1 時間をかけて内温を 10 分毎に 10℃ずつ 0℃まで上昇させた。0℃で 75  
 分撹拌した後、メタノール 1.21l、pH7 バッファー (リン酸第二水素ナトリウム-ク  
 エン酸) 0.605l、および過酸化水素 (30%水溶液) 0.262l の混合液を加えた。二つの反  
 応液を合わせ、水 9l に注ぎ、ジクロロメタン 1l で抽出した。有機層を飽和食塩水  
 4l で洗浄した後、水層をあわせ、酢酸エチル 4l で抽出した。すべての有機層を合  
 わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル)、tert-ブチ  
 ル N-(5-(1R,2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-1-ヒ  
 ドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル) カルバメー  
 ト 111.0g を無色固体として得た。

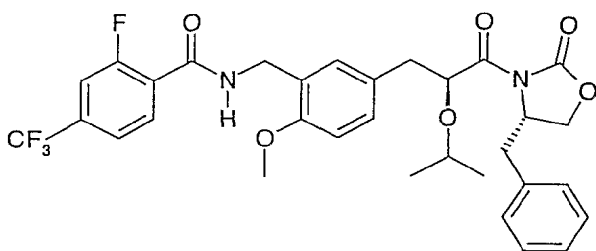
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.17 (d, J=6.2Hz, 3H) 1.21 (d, J=6.2Hz, 3H) 1.43 (s, 9H)  
 2.75 (dd, J=9.6, 13.2Hz, 1H) 3.02-3.15 (br. s, 1H) 3.24 (dd, J=3.6, 13.2Hz, 1H)  
 3.64-3.73 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 4.02 (d, J=8.2Hz, 1H) 4.23 (dd, J=6.2, 15.6Hz, 1H)  
 4.31 (dd, J=6.4, 15.6Hz, 1H) 4.46 (m, 1H) 4.78 (d, J=5.6Hz, 1H) 4.99 (m, 1H)  
 5.42 (d, J=5.6Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.19 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H)  
 製造例 36c)



製造例 31e) と同様に tert-ブチル N-(5-(1R, 2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)カルバメート 8.96g を還元した後、粗生成物に 4N 塩酸酢酸エチル溶液 50ml を加えた。溶媒を減圧下留去した後、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで懸濁し、固形物を濾取、上記溶媒にて洗浄し、(4S)-3-(2S)-3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノイル-4-ベンジル-1, 3-オキサゾラン-2-オン塩酸塩 7.89g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 3H) 2.77-2.85 (m, 2H) 2.94 (dd,  $J=3.5, 11.9\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=1.7, 12.8\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.10-4.19 (m, 4H) 4.64 (m, 1H) 5.28 (dd,  $J=3.5, 7.9\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 7.25-7.34 (m, 5H) 8.25 (br. s, 3H)

製造例 36d)

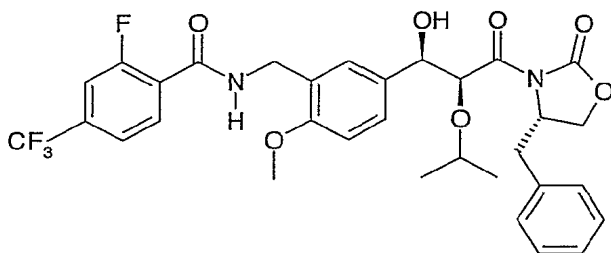


製造例 31f) と同様に (4S)-3-(2S)-3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノイル-4-ベンジル-1, 3-オキサゾラン-2-オン塩酸塩 7.66g をアミド化した後、粗生成物を還流下で酢酸エチル 20ml に溶解し、室温に冷却した。ジイソプロピルエーテル 60ml とヘキサン 120ml を順次加え、析出物を濾取し、N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル]-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフル

オロメチル) ベンズアミド 6.46g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H)  
 2.75 (dd,  $J=10.1, 12.6\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=7.9, 13.9\text{Hz}$ , 1H)  
 2.93 (dd,  $J=4.7, 13.9\text{Hz}$ , 1H) 3.32 (dd,  $J=3.5, 12.6\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (sept,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H)  
 3.86 (s, 3H) 3.98 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H) 4.11 (dd,  $J=2.6, 8.5\text{Hz}$ , 1H) 4.56 (m, 1H)  
 4.65 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H) 5.34 (dd,  $J=4.7, 7.9\text{Hz}$ , 1H) 6.8 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) 7.20-  
 7.38 (m, 8H) 7.56 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H)

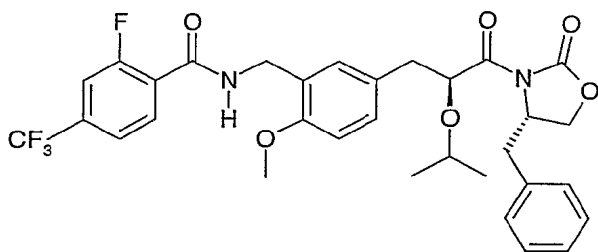
実施例 36e)



製造例 36b) と同様に (4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキザゾロン-2-オン 1.39g と N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 0.89g から N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキザゾラン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 1.36g を無色固体として得た。

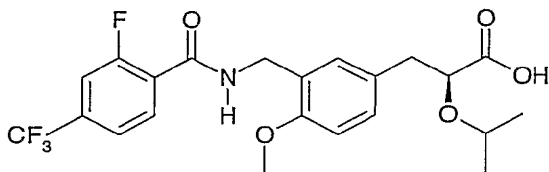
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.20 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 3H)  
 2.67 (dd,  $J=9.6, 13.4\text{Hz}$ , 1H) 3.05-3.14 (br. s, 1H) 3.25 (dd,  $J=3.8, 13.4\text{Hz}$ , 1H)  
 3.61 (t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H) 3.67 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 3.93 (dd,  $J=1.7, 8.6\text{Hz}$ , 1H)  
 4.44 (m, 1H) 4.60 (dd,  $J=5.2, 14.1\text{Hz}$ , 1H) 4.66 (dd,  $J=5.2, 14.1\text{Hz}$ )  
 4.79 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H) 5.42 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H) 6.88 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H) 7.19 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H)  
 7.27-7.33 (m, 4H) 7.36 (dd,  $J=0.8, 11.1\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H)  
 7.44 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H) 8.03 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H)

実施例 36f)



製造例 31e) と同様に N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 1.36g から tlc 並びに  $^1\text{H}$ -nmr において製造例 36d) で得た化合物と同一の N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 1.30g を無色固体として得た。

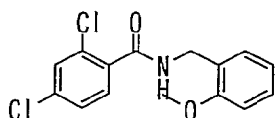
#### 実施例 36g)



製造例 37c) と同様に N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 6.46g から tlc 並びに  $^1\text{H}$ -nmr において実施例 6a) で得た化合物と同一の (2S)-3-[3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸 4.81g を無色油状物として得た。HPLC 分析による純度: 97.7%、光学純度: 96.8% e. e. (OD カラム; 流速 0.5ml/min; 2-プロパノール: ヘキサン: トリフルロ酢酸=700:300:1)。

#### 実施例 37

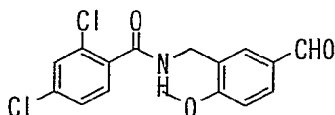
##### 製造例 37a)



2-メトキシベンジルアミン 50mL およびピリジン 123mL の N, N-ジメチルホルムアミド (400mL) 溶液に 5-10°C にて 2, 4-ジクロロベンゾイルクロリド 45mL を 1.5 時間かけて滴下した後、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液および 1N 水酸化ナトリウム水溶液にて希釈した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、1N 塩酸 (×2)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (×2)、および飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジイソプロピルエーテル (300mL) およびジエチルエーテル (500mL) にて懸濁し、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、N1-(2-メトキシベンジル)-2, 4-ジクロロベンズアミド 81.1g を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.87 (s, 3H) 4.64 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (br, 1H) 6.89 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.92-6.98 (m, 1H) 7.26-7.32 (m, 2H) 7.35 (dd,  $J=2.4, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.65 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

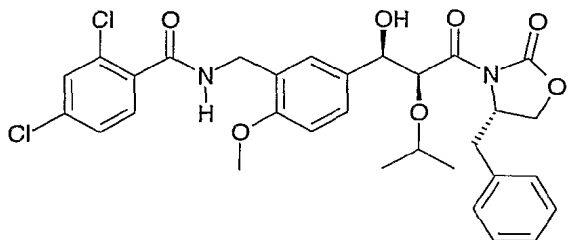
製造例 37b)



N1-(2-メトキシベンジル)-2, 4-ジクロロベンズアミド 10.0g のトリフルオロ酢酸 (200mL) 溶液にヘキサメチレンテトラミン 9.04g を加え、50°C にて 23 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、濃縮した。残さを氷水にて希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液にて pH=11-12 に調整した。このものを酢酸エチルにて抽出した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (×3)、1N 塩酸 (×2)、および飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、シリカゲル 100g を通し濾過した。濾液を濃縮した後、残さを酢酸エチルにて懸濁した。固形物を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2, 4-ジクロロベンズアミド 7.15g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.97 (s, 3H) 4.68 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (br, 1H) 7.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.31 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.41 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.90 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 9.88 (s, 1H)

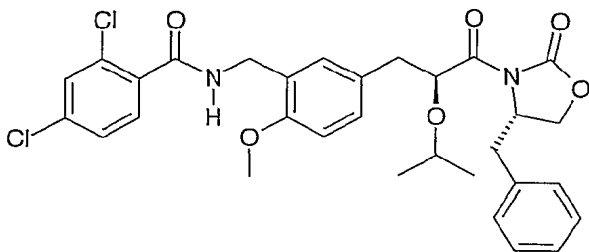
実施例 37c)



製造例 36b) と同様に (4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オン 125.0g と N1-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド 101.9g から N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾロン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド 167.0g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H) 1.20 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H) 2.71 (dd,  $J=9.5, 14.1\text{Hz}$ , 1H) 3.06-3.15 (br. s, 1H) 3.25 (dd,  $J=3.2, 14.1\text{Hz}$ , 1H) 3.68 (sept,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H) 3.69 (dd,  $J=7.8, 8.5\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 3.97 (dd,  $J=2.1, 8.5\text{Hz}$ , 1H) 4.44 (m, 1H) 4.58 (dd,  $J=5.3, 13.9\text{Hz}$ , H) 4.63 (dd,  $J=5.3, 13.9\text{Hz}$ , 1H) 4.79 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 5.40 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.73 (t,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H) 6.85 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 7.25-7.34 (m, 5H) 7.37 (dd,  $J=1.9, 8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H) 7.58 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H)

製造例 37d)

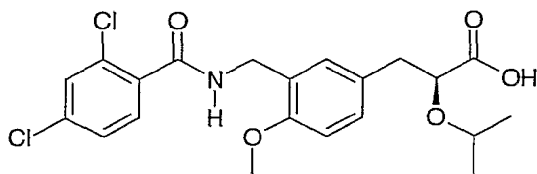


製造例 31e) と同様に N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラ

ン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド 167g から粗生成物を得、これを還流下で酢酸エチル 550ml に溶解し、室温に冷却させた後、ジイソプロピルエーテル 550ml とヘキサン 800ml を順次に加え、析出物を濾取し、N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド 119.7g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H)  
 2.96 (dd,  $J=9.1, 13.3\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=7.8, 13.2\text{Hz}$ , 1H) 2.94 (dd,  $J=5.3, 13.2\text{Hz}$ , 1H)  
 3.30 (dd,  $J=3.1, 13.3\text{Hz}$ , 1H) 3.53 (sept,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H)  
 4.02 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.11 (dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.57 (m, 1H)  
 4.59 (dd,  $J=6.2, 14.3\text{Hz}$ , 1H) 4.63 (dd,  $J=6.2, 14.3\text{Hz}$ , 1H) 5.34 (dd,  $J=5.3, 7.8\text{Hz}$ , 1H)  
 6.75 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H) 6.80 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.19 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H) 7.22-7.33 (m, 6H)  
 7.40 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 7.63 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 37e)



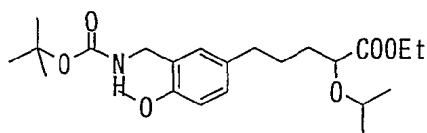
N1-(5-(2S)-3-[(4S)-4-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾラン-3-イル]-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル-2-メトキシベンジル)-2,4-ジクロロベンズアミド 124.9g のテトラヒドロフラン (1.6l) 溶液に水 400ml を加え、 $-10^\circ\text{C}$  に冷却した後、30%過酸化水素水 184ml と水酸化リチウム 20.3g の水 (150ml) 溶液を順次加え、 $4^\circ\text{C}$  で 24 時間攪拌した。再び $-10^\circ\text{C}$  に冷却した後、2M 亜硫酸ナトリウム水溶液 1.5l を加え、5N 塩酸で pH を 2-3 に調節し、酢酸エチル 1.5l で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 1N 水酸化ナトリウムに溶解し、水層をジエチルエーテル-ジクロロメタンの 4:1 混合溶媒 1l で 4 回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、(4S)-4-ベンジル-3-(2-イソプロポキシアセチル)-1,3-オキサゾロン-2-オ



ン 33.7g を回収した。水層を 5N 塩酸で pH を 2-3 に調節し、ジクロロメタン 1.5l と 0.5l で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、tlc 並びに  $^1\text{H}$ -nmr において製造例 31b) で得た化合物と同一の (2S)-3-[3-([2,4-ジクロロベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸 87.7g を得た。HPLC 分析による純度：98.6% (OD カラム；流速 0.5ml/min；2-プロパノール：ヘキサン：トリフルロ酢酸=700:300:1)。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（溶出溶媒ヘキサン-酢酸エチル）した後、酢酸エチル 410ml とヘプタン 410ml から再結晶化することによって HPLC 分析による純度：99.8%、光学純度：99.7% e. e. の無色固体 61.6g を得た。

### 実施例 38

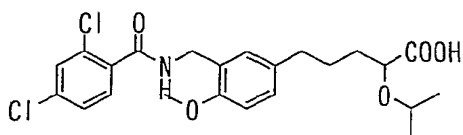
#### 製造例 38a)



tert-ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバメート 2.75g および(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒド 4.73g のトルエン (50mL) 懸濁液を 80°C にて 16 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、不溶物をシリカゲルを通し濾去、濾液を濃縮した。得られた残さ 2.47g を用い、製造例 1a) および製造例 1b) と同様の方法でエチル 5-(3-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシペンタノエート 630mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.19 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 1.50-1.80 (m, 4H) 2.55 (t, J=7.2Hz, 2H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.88 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H) 4.19 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.27 (d, J=5.6Hz, 2H) 5.01 (br, 1H) 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.00-7.08 (m, 2H)

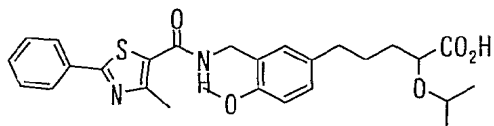
#### 実施例 38b)



エチル 5-(3-[[ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシペンタノエート 50mg に 4NHC1/ジオキサン 2mL を加え、室温にて 3.5 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残さを N, N-ジメチルホルムアミド 2mL に溶解し、そのうち 1mL に 2, 4-ジクロロ安息香酸 12mg、シアノホスホン酸ジエチル 9 $\mu$ L、およびトリエチルアミン 17 $\mu$ L を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮した後、残さをメタノール 0.4mL に溶解し、5N 水酸化ナトリウム水溶液 0.1mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、1N 塩酸にて中和した。酢酸エチルにて抽出した後、逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、5-(3-[[ (2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシペンタン酸 5.02mg を得た。

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 39

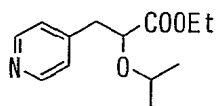


2-イソプロポキシ-5-[4-メトキシ-3-[[ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノ] メチル] フェニル] ペンタン酸はエチル 5-(3-[[ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル]-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシペンタノエートを用い、実施例 38 と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 497 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 40

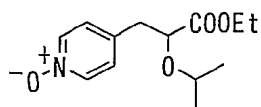
製造例 40a)



4-ピリジンカルボクスアルデヒド 4.0g を用い、製造例 1a) および製造例 1b) と同様の方法で、エチル 2-イソプロポキシ-3-(4-ピリジル) プロパノエート 4.88g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=8.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.00 (dd,  $J=4.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.15-4.24 (m, 2H) 7.19 (dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ , 2H) 8.51 (dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ , 2H)

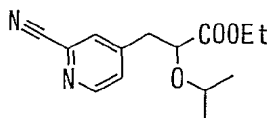
製造例 40b)



エチル 2-イソプロポキシ-3-(4-ピリジル) プロパノエート 4.88g のジクロロメタン (50mL) 溶液に *m*-クロロ過安息香酸 6.0g を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈した後、水層をジクロロメタンにて 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、濃縮し、4-(3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキソプロピル)-1-ピリジニウムオレートの粗生成物 6.40g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.27 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.00 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.55 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.03 (dd,  $J=4.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.16-4.25 (m, 2H) 7.20-7.25 (m, 2H) 8.16-8.21 (m, 2H)

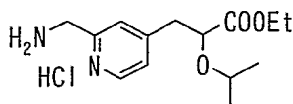
製造例 40c)



4-(3-エトキシ-2-イソプロポキシ-3-オキシプロピル)-1-ピリジニウムオレート  
の粗生成物 6.40g およびトリメチルシリルシアニド 3.3mL のジクロロメタン (60mL)  
溶液にジメチルカルバミルクロリド 2.3mL を 40 分間かけて滴下した後、11.5 時間  
攪拌した。反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、室温にて 30 分間攪拌した。有  
機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュカラム  
クロマトグラフィーにて精製し、エチル 3-(2-シアノ-4-ピリジル)-2-イソプロポキシ  
シプロパノエート 3.87g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.28 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  
3H) 2.99 (dd,  $J=8.8$ , 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=4.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.56 (sept,  
 $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (dd,  $J=4.0$ , 8.8Hz, 1H) 4.17-4.26 (m, 2H) 7.43 (dd,  $J=1.6$ ,  
5.0Hz, 1H) 7.63 (dd,  $J=0.8$ , 1.6Hz, 1H) 8.61 (dd,  $J=0.8$ , 5.0Hz, 2H)

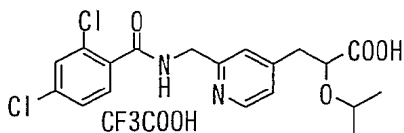
製造例 40d)



エチル 3-(2-シアノ-4-ピリジル)-2-イソプロポキシシプロパノエート 1.0g をエタ  
ノール 70mL に溶解し、濃塩酸 1.9mL および 10%パラジウム炭素 0.9g を加え、水素  
雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。触媒を濾去、溶媒を減圧留去した後、酢酸エ  
チルおよびトルエンにて共沸し、エチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソ  
プロポキシシプロパノエート 塩酸塩 1.21g を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  
3H) 2.96 (dd,  $J=8.8$ , 14.0Hz, 1H) 3.08 (dd,  $J=4.4$ , 8.8Hz, 1H) 3.55 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  
1H) 4.13 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.25 (br, 2H) 4.31 (dd,  $J=4.4$ , 8.8Hz, 1H) 7.52 (d,  
 $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 7.97 (s, 1H) 8.63 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) 8.66-8.83 (m, 3H)

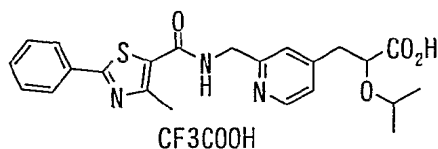
実施例 40e)



3-(2-[[ (2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチル]-4-ピリジル)-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 3.27 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 3.69 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.30 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 4.80-4.91 (m, 2H) 7.27 (dd,  $J=2.0$ , 7.8Hz, 1H) 7.39 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.48 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (dd,  $J=1.6$ , 6.0Hz, 1H) 7.93 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 8.56 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.60 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)  
 MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $\text{MH}^+$ )

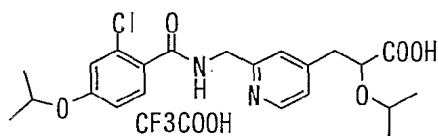
#### 実施例 41



2-イソプロポキシ-3-[2-[[ (4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノ] メチル]-4-ピリジル] プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ ; 3H) 2.72 (s, 3H) 3.28 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 3.71 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.31 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 4.84 (dd,  $J=2.8$ , 5.6Hz, 2H) 7.41-7.49 (m, 3H) 7.68 (dd,  $J=2.0$ , 6.0Hz, 1H) 7.88-7.93 (m, 2H) 7.94 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H) 8.57 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.74 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)  
 MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 42

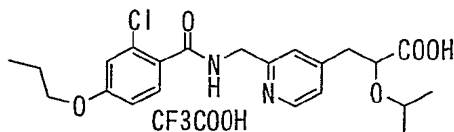


3-(2-[[ (2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル) アミノ] メチル]-4-ピリジル)-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-

4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 435 (MH<sup>+</sup>)

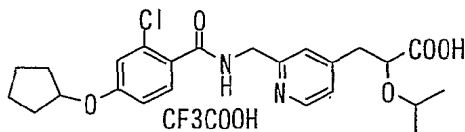
#### 実施例 43



3-[2-([2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル]アミノ)メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 435 (MH<sup>+</sup>)

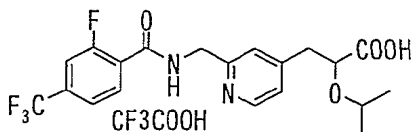
#### 実施例 44



3-[2-([2-クロロ-4-(シクロペンチルオキシ)ベンゾイル]アミノ)メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 461 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 45



エチル 3-[2-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、

実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 429 (MH<sup>+</sup>)

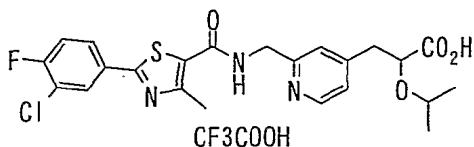
#### 実施例 46



2-イソプロポキシ-3-[[2-[[[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 47



3-[2-[[[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

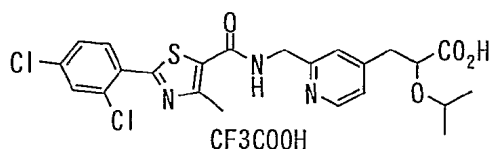
#### 実施例 48



3-[2-[[[2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 474 (MH<sup>+</sup>)実施例 49

3-[2-[[[2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 474 (MH<sup>+</sup>)実施例 50

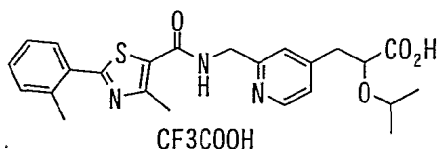
3-[2-[[[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 508 (MH<sup>+</sup>)実施例 51

2-イソプロポキシ-3-[2-[[[2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

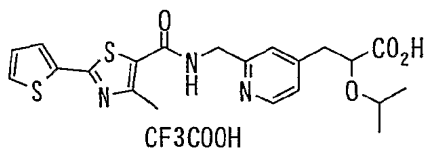
MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)



実施例 52

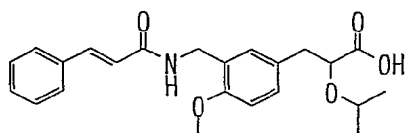
2-イソプロポキシ-3-[[4-メチル-2-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>)

実施例 53

2-イソプロポキシ-3-[[4-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-4-ピリジル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩はエチル 3-[2-(アミノメチル)-4-ピリジル]-2-イソプロポキシプロパノエート 塩酸塩を用い、実施例 19d) および実施例 19e) と同様の方法で得た。

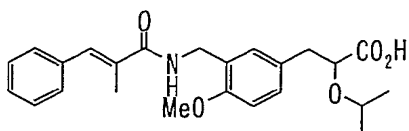
MS m/e (ESI) 446 (MH<sup>+</sup>)

実施例 54

桂皮酸を用い、実施例 19d) 及び実施例 19e) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>)

実施例 55

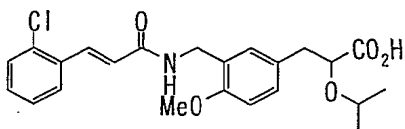


実施例 54 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([(E)-2-メチル-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.09 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.2, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.54 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.46 (br, 1H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.26-7.39 (m, 6H)

MS  $m/e$  (ESI) 412 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 56

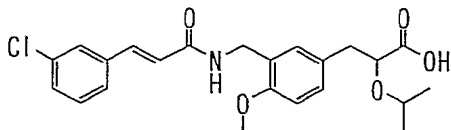


実施例 54 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([(E)-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.2, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.11 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H) 4.54 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.22 (br, 1H) 6.40 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.21-7.27 (m, 2H) 7.40 (d,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.56 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.97 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 57

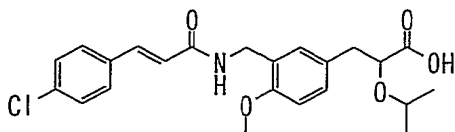


実施例 54 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([(E)-3-(3-ク

クロロフェニル-2-プロペノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 432 (MH<sup>+</sup>)

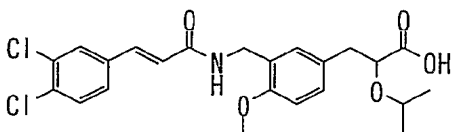
#### 実施例 58



実施例 54 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([(E)-3-(4-クロロフェニル-2-プロペノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 432 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 59

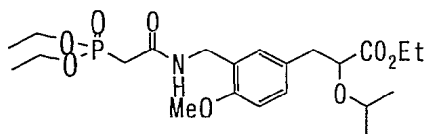


実施例 54 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル-2-プロペノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 60

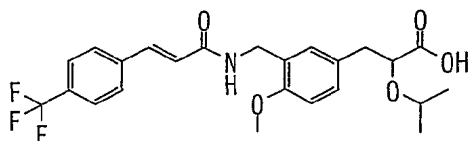
製造例 60a)



ジエチルホスホノ酢酸 600mg と 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 969mg を N,N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、シアノホスホン酸ジエチル 470μl、トリエチルアミン 1.07ml を順次加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。3-[3-([2-(ジエトキシフォスホリル)アセチル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 1.387g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.23-1.30 (m, 9H) 2.84 (d,  $J=20.4\text{Hz}$ , 2H) 2.85-2.94 (m, 2H) 3.48 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.03-4.21 (m, 6H) 4.43 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.12-7.15 (m, 2H)

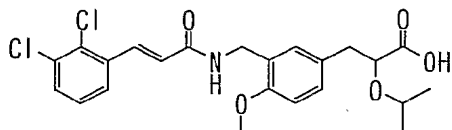
#### 実施例 60 b)



3-[3-([2-(ジエトキシフオスフォリル)アセチル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 15mg をテトラヒドロフラン 0.4ml に溶解し、水素化リチウム約 3mg を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 10mg の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (0.1ml) 溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌後、メタノール 0.5ml、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温で終夜攪拌したのち、1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧濃縮した。残渣を HPLC にて精製し、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[ $(E)$ -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペノイルアミノ]メチル]フェニルプロピオン酸 9.26mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $\text{MH}^+$ )

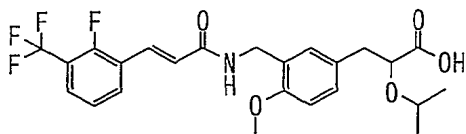
#### 実施例 61



実施例 60 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[[ $(E)$ -3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-プロペノイル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $\text{MH}^+$ )

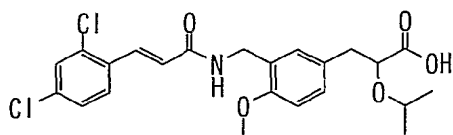
#### 実施例 62



実施例 60 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(E)-3-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペノイルアミノ)メチル]フェニルプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 484 ( $MH^+$ )

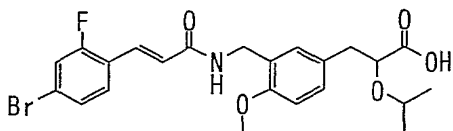
#### 実施例 63



実施例 60 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(E)-3-(2,4-ジクロロフェニル-2-プロペノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MH^+$ )

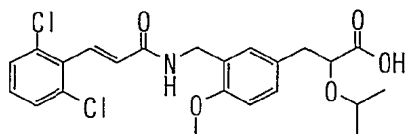
#### 実施例 64



実施例 60 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(E)-3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル-2-プロペノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 494 ( $MH^+$ )

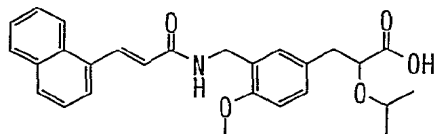
#### 実施例 65



実施例 60 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(E)-3-(2,5-ジクロロフェニル-2-プロペノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 66

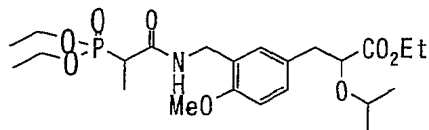


実施例 60 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((E)-3-(1-ナフチル)-2-プロペノイル)アミノメチル]フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 448 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 67

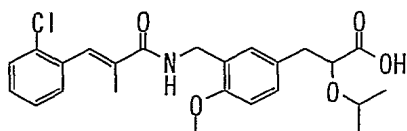
#### 製造例 67a)



2-ジエチルホスホノプロピオン酸 643mg と 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 973mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、シアノホスホン酸ジエチル 470μl、トリエチルアミン 1.07ml を順次加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。3-[3-([2-(ジエトキシフォスホリル)プロパノイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 1.310g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24-1.29 (m, 9H) 1.40 (dd, J=7.2, 17.6Hz, 3H) 2.79-2.94 (m, 3H) 3.50 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.98-4.2 (m, 7H) 4.43 (d, J=4.8Hz, 2H) 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.12 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.16 (s, 1H)

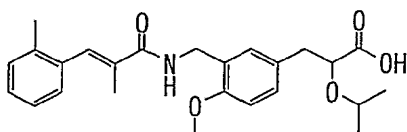
#### 実施例 67b)



実施例 60 と同様の方法で、3-[3-([ (E)-3-(2-クロロフェニル)-2-メチル-プロペノイル] アミノメチル)-4 メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

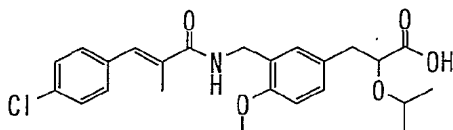
#### 実施例 68



実施例 60 と同様の方法で、3-[3-([ (E)-3-(2-メチルフェニル)-2-メチル-プロペノイル] アミノメチル)-4 メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ )

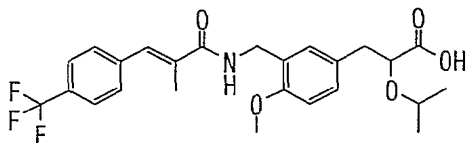
#### 実施例 69



実施例 60 と同様の方法で、3-[3-([ (E)-3-(4-クロロフェニル)-2-メチル-プロペノイル] アミノメチル)-4 メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 446 ( $MH^+$ )

#### 実施例 70

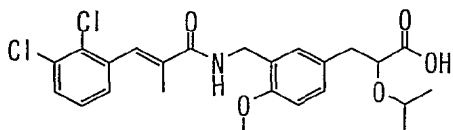


実施例 60 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-([ (E)-2-メチル

-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペノイルエミノ)メチル]フェニル  
プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

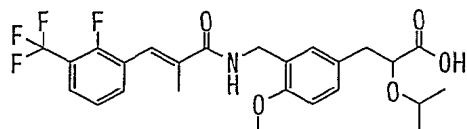
#### 実施例 71



実施例 60 と同様の方法で、3-[3-[(E)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-  
プロペノイル]アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸  
を得た。

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

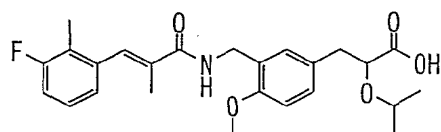
#### 実施例 72



実施例 60 と同様の方法で、3-[3-[(E)-3-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)  
フェニル]-2-メチル-2-プロペノイルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソ  
プロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 73

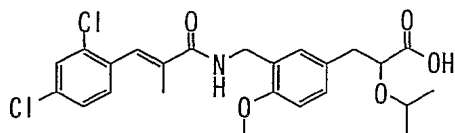


実施例 60 と同様の方法で、3-[3-[(E)-3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-メ  
チル-プロペノイル]アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピ  
オン酸を得た。

MS m/e (ESI) 444 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 74

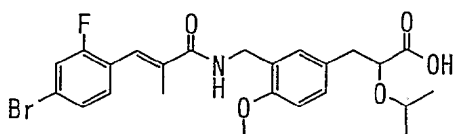




実施例 60 と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロペノイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

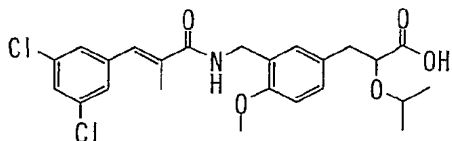
#### 実施例 75



実施例 60 と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(2-フルオロ-4-ブロモフェニル)-2-メチルプロペノイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 510 (MH<sup>+</sup>)

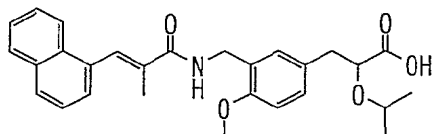
#### 実施例 76



実施例 60 と同様の方法で、3-[3-([(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロペノイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 77



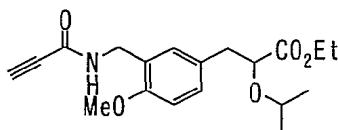
実施例 60 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([(E)-2-メチル

-3-(1-ナフチル)-2-プロペノイル]アミノメチル) フェニル] プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 462 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 78

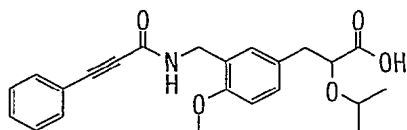
#### 製造例 78a)



プロピオール酸 114mg をテトラヒドロフラン 8ml に溶解し、水素化リチウム 13mg、クロロギ酸エチル 140μl を順次加え室温にて 1 時間攪拌した。3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 489mg のテトラヒドロフラン 2ml に溶液を加えた後、トリエチルアミン 210μl を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1→3:2) 溶出分画より 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(プロピオロイルアミノ)メチル]フェニルプロピオン酸エチルエステル 230mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.76 (s, 1H) 2.87 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.94 (dd, J=4.8, 14.0 Hz, 1H) 3.51 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.01 (dd, J=5.2, 8.4 Hz, 1H) 4.12 (q, J=8.0Hz, 2H) 4.45 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.35 (br, 1H) 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.13-7.18 (m, 2H)

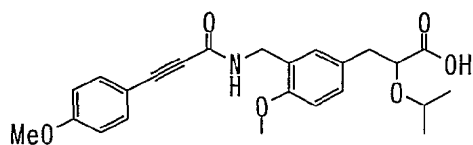
#### 実施例 78b)



2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[(プロピオロイルアミノ)メチル]フェニルプロピオン酸エチルエステル 16mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.6ml に溶解し、イオドベンゼン 15mg、ジクロロビストリフェニルフォスフィンパラジウム 3mg、よ

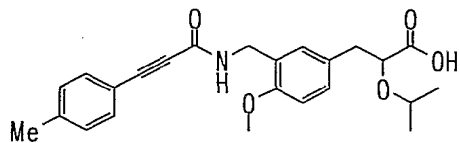
う化銅 2mg、塩化リチウム 3mg、トリエチルアミン 0.1ml を加え、窒素雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧濃縮した。残渣にメタノール 0.5ml、5N-水酸化ナトリウム 0.1ml を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を 5N-塩酸で酸性にし、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧濃縮した。残渣を HPLC にて精製し、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(3-フェニル-2-プロピノイル) アミノ]メチルフェニル) プロピオン酸 1.91mg を得た。  
MS m/e (ESI) 397 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 79



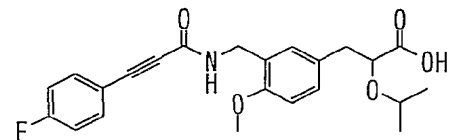
実施例 78 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロピノイル) アミノメチル) フェニル] プロピオン酸を得た。  
MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 80

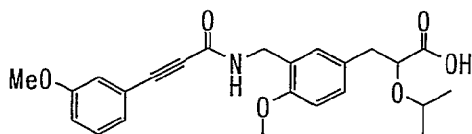


実施例 78 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(3-(4-メチルフェニル)-2-プロピノイル) アミノメチル) フェニル] プロピオン酸を得た。  
MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 81

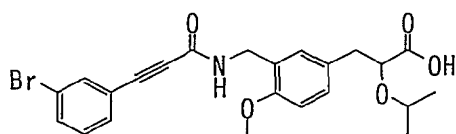


実施例 78 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(3-(4-フルオロフェニル)-2-プロピノイル) アミノメチル) フェニル] プロピオン酸を得た。  
MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>)

実施例 82

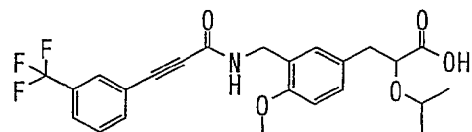
実施例 78 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([3-(3-メトキシフェニル)-2-プロピノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>)

実施例 83

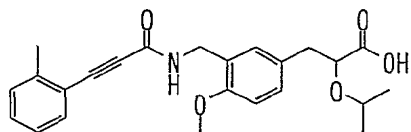
実施例 78 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([3-(3-ブロモフェニル)-2-プロピノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 475 (MH<sup>+</sup>)

実施例 84

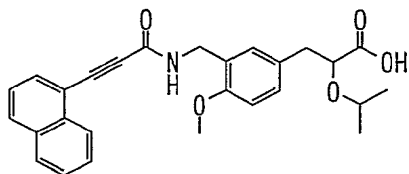
実施例 78 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピノイルアミノメチル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 464 (MH<sup>+</sup>)

実施例 85

実施例 78 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([3-(3-メチルフェニル)-2-プロピノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>)

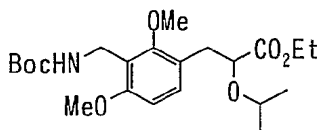
実施例 86

実施例 78 と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([3-(1-ナフチル)-2-プロピノイル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 446 (MH<sup>+</sup>)

実施例 87

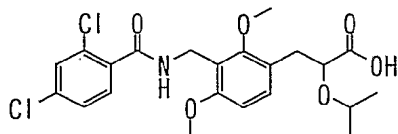
## 製造例 87a)



製造例 89e) と同様の方法で 3-ブromo-2, 6-ジメトキシベンズアルデヒドを用い 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2, 4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 2.87 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.98 (dd, J=5.6, 14.0 Hz, 1H) 3.51 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.80 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.12-4.17 (m, 3H) 4.40 (d, J=5.2Hz, 2H) 5.11 (br, 1H) 6.60 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.15 (d, J=8.8Hz, 1H)

## 実施例 87b)

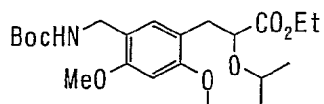


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2, 4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用い、実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2, 4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-2, 4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 88

#### 製造例 88a)

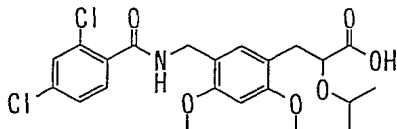


製造例 89e) と同様の方法で 5-ブロモ-2, 4-ジメトキシベンズアルデヒドを用い 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4, 6-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.14 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.26 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.43 (s, 9H) 2.86 (dd, J=8.8, 18.4Hz, 1H) 2.98 (dd, J=6.4, 13.6 Hz, 1H) 3.51 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.08-4.17 (m, 3H) 4.20 (brs, 2H) 4.94 (br, 1H) 6.40 (s, 1H) 7.02 (s, 1H)

#### 実施例 88b)

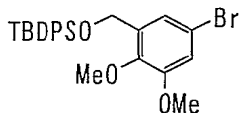


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4, 6-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用い、実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(5-[(2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチル-2, 4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 89

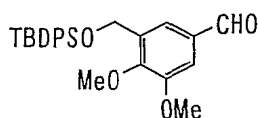
#### 製造例 89a)



5-ブromo-2, 3-ジメトキシベンズアルデヒド 10.67g をテトラヒドロフラン 100ml、エタノール 100ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1g を加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、5-ブromo-2, 3-ジメトキシベンジルアルコール 10.27g を得た。この粗成生物 5.326g を N, N-ジメチルホルムアミド 50ml に溶解し、イミダゾール 1.8g、第三ブチルクロロジフェニルシラン 5.9g を加え室温にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、[(5-ブromo-2, 3-ジメトキシベンジル 1) オキシ] (第三ブチル) ジフェニルシラン 10.72g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (s, 9H) 3.63 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.76 (s, 2H) 6.96 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.33 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.63-7.45 (m, 6H) 7.68-7.71 (m, 4H)

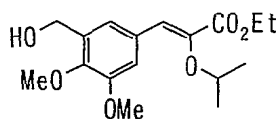
製造例 89b)



[(5-ブromo-2, 3-ジメトキシベンジル 1) オキシ] (第三ブチル) ジフェニルシラン 10.72g をテトラヒドロフラン 100ml に溶解し、窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。ブチルリチウム (1.5M ヘキサン溶液) 16ml を加え、30 分攪拌した後、4-ホルミルモルホリン 2.5ml を加えた。 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1 $\rightarrow$ 3:2) 溶出分画より 3-([1-(第三ブチル)-1, 1-ジフェニルシリル] オキシメチル)-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド 9.4g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (s, 9H) 3.77 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.84 (s, 2H) 7.39-7.44 (m, 7H) 7.69-7.72 (m, 5H) 9.91 (s, 1H)

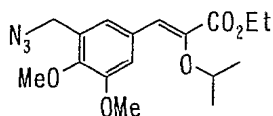
製造例 89c)



2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチル 510mg をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、水素化ナトリウム 370mg を加えた。室温にて 30 分攪拌し、3-[[1-(第三ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシメチル]-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド 3.485g の N,N-ジメチルホルムアミド 5ml 溶液を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。(E, Z)-3-[[1-(第三ブチル)-1,1-ジフェニルシリル]オキシメチル]-4,5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル 5.01g を得た。この粗生成物 5.01g をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、酢酸 1ml、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M 溶液) 10ml を順次加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1→3:2) 溶出分画より (E, Z)-3-[[ヒドロキシメチル]-4,5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル 2.209g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24-1.39 (m, 9H) 3.84, 3.87 (each s, 3H) 3.89, 3.92 (each s, 3H) 4.16, 4.29 (each q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 4.27, 4.47 (each sept,  $J=6.0$  Hz, 1H) 4.65, 4.67 (each s, 2H) 6.16, 6.94 (each s, 1H) 6.79 (s, 1H) 7.23, 7.67 (each d,  $J=2.0$  Hz and 1.6 Hz, 1H)

製造例 89d)



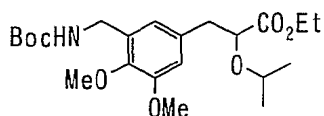
(E, Z)-3-[[ヒドロキシメチル]-4,5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル 2.209g をトルエン 15ml に溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル 1.6ml およびジアザピシクロ [5.4.0] ウンデセン 1.1ml を加え、室温で



終夜撹拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1→3:2) 溶出分画より (E, Z)-3-[3-(アジドメチル)-4,5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.30 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.35 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 3.84, 3.87 (each s, 3H) 3.90, 3.92 (each s, 3H) 4.16, 4.30 (each q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 4.35 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H) 4.50 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.14, 6.93 (each s, 1H) 6.75, 6.72 (each d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26, 7.64 (each d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

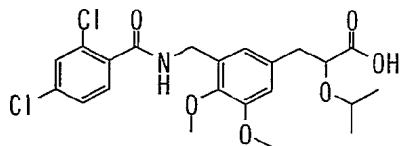
製造例 89e)



(E, Z)-3-[3-(アジドメチル)-4,5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル 2.124g を酢酸エチル 50ml に溶解し、第三ブチルジカーボネート 1.5g、10%パラジウム炭素 800mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 20 時間撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1→4:1) 溶出分画より 3-[3-(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4,5-ジメトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 1.93g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.26 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.44 (s, 9H) 2.87 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.94 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.02 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.13-4.22 (m, 2H) 4.29 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.94 (br, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.78 (s, 1H)

実施例 89f)

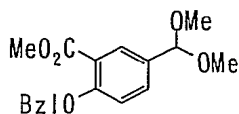


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4,5-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4,5-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 90

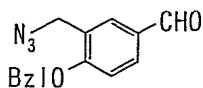
#### 製造例 90a)



2-ベンジルオキシ-5-ホルミル-安息香酸メチルエステル 39.1g をメタノール 300ml に溶解し、オルトギ酸トリメチル 60ml、パラトシル酸 2g を加え 4 時間加熱還流した。室温に冷却した後、トリエチルアミン 5ml を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和重曹水にて順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。2-(ベンジルオキシ)-5-(ジメトキシメチル)安息香酸メチルエステル 39.08g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.32 (6H, s) 3.88 (s, 3H) 5.19 (s, 2H) 5.37 (s, 1H) 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.33-7.41 (m, 3H) 7.47-7.53 (m, 3H) 7.91 (s, 1H)

#### 製造例 90b)

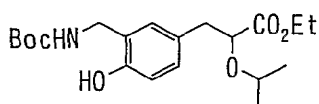


氷冷下水素化アルミナヒドリド 7g をテトラヒドロフラン 200ml に懸濁し、2-(ベンジルオキシ)-5-(ジメトキシメチル)安息香酸メチルエステル 39.08g のテトラヒドロフラン 100ml 溶液を加えた。5 分攪拌した後水、15%水酸化ナトリウム、水を加え、濾過した。濾液を減圧濃縮し、2-(ベンジルオキシ)-5-(ジメトキシメチル)

ベンジルアルコール 35.15g を得た。この粗生成物をトルエン 250ml に溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル 40g およびジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン 22ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (15:1) 溶出分画より 4-(ベンジルオキシ)-3-(アジドメチル) ジメトキシメチルベンゼン 17.4g を得た。このものを 1 ヶ月室温にて放置し、シリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (12:1) 溶出分画より 4-(ベンジルオキシ)-3-(アジドメチル) ベンズアルデヒド 9.39g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.48 (s, 2H) 5.22 (s, 2H) 7.90 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.37-7.45 (m, 5H) 7.84-7.86 (m, 2H) 9.90 (s, 1H)

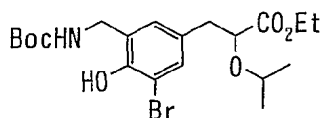
製造例 90c)



2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチル 12.9g をテトラヒドロフラン 100ml に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム 1.7g を加えた。室温にて 30 分攪拌し、3,4-(ベンジルオキシ)-3-(アジドメチル) ベンズアルデヒド 9.39g の N,N-ジメチルホルムアミド 20ml 溶液を加えた。室温にて 4 時間攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。(E, Z)-3-[アジドメチル]-4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-イソプロポキシ-2-プロピオン酸エチルエステル 16.7g を得た。この粗生成物 12.46g をエタノールに溶解し、第三ブチルジカーボネート 8.3g、10%パラジウム炭素 3g を加え、水素雰囲気下、室温にて 1.5 日攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 6.2g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,

3H) 1.44 (s, 9H) 2.84 (dd, J=8.4, 13.6Hz, 1H) 2.90 (dd, J=5.0, 13.6 Hz, 1H)  
 3.50 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.98 (dd, J=5.6, 8.4Hz, 1H) 4.12 (q, J=6.8Hz, 2H)  
 4.19 (d, J=6.4Hz, 2H) 5.22 (br, 1H) 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.94 (d, J=2.0Hz,  
 1H) 7.08 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H) 8.77 (br, 1H)

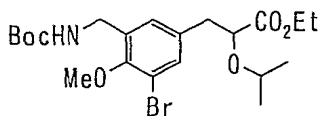
製造例 90d)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 402mg をアセトニトリル 5ml に溶解し、N-ブロモスクシイミド 200mg を加えた。室温にて 1 時間攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1) 溶出分画より 3-(3-ブromo-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 433mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.25 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 2.80 (dd, J=8.4, 13.6Hz, 1H) 2.88 (dd, J=7.2, 14.0 Hz, 1H) 3.51 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.97 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 1H) 4.16-4.22 (m, 2H) 4.24 (d, J=6.8Hz, 2H) 5.20 (br, 1H) 6.96 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.35 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.45 (br, 1H)

製造例 90e)

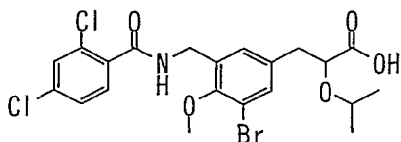


3-(3-ブromo-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 944mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、イオドメタン 0.15ml、炭酸カリウム 500mg を順次加えた。室温

にて2時間攪拌したのち、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出分画より3-(3-ブロモ-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル876mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.45 (s, 9H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.93 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.74 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.02 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.34 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.95 (br, 1H) 7.12 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 90f)

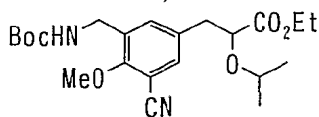


3-(3-ブロモ-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-ブロモ-5-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 520 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 91

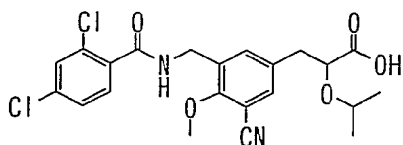
製造例 91a)



3-(3-ブロモ-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル876mgをプロピオニトリル5mlに溶解し、シアン化ナトリウム182mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム214mg、よう化銅70mgを加え、窒素雰囲気下、終夜加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルを加えセライト濾過した。濾液を減圧濃縮し残渣

をリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より 3-(3-シアノ-5-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 586mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.27 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.45 (s, 9H) 2.89 (dd,  $J=8.4$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.97 (dd,  $J=4.4$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.53 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.00 (dd,  $J=4.8$ ,  $8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.07 (s, 3H) 4.21-4.27 (m, 2H) 4.30 (s, 2H) 4.94 (br, 1H) 7.40 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.42 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H) 実施例 91b)

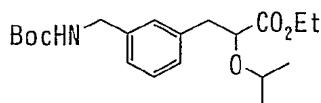


3-(3-シアノ-5-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-シアノ-5-[(2,4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 465 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 92

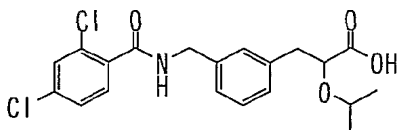
### 製造例 92a)



5-ブロモ-2-クロロ安息香酸 12g をテトラヒドロフラン 60ml に溶解し、ボランテトラヒドロフランコンプレックス (1M テトラヒドロフラン溶液) 148.3g を加えた。室温にて 2.5 日攪拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、5-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール 11.46g を得た。この粗成生物を製造例 89e) と同様の方法で処理し、3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチルフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.46 (s, 9H) 2.93 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.49 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.04 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.12-4.19 (m, 2H) 4.30 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (br, 1H) 7.12-7.16 (m, 3H) 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 92b)

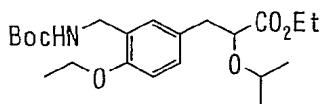


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチルフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチルフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 410 ( $\text{MH}^+$ )

### 実施例 93

製造例 93a)

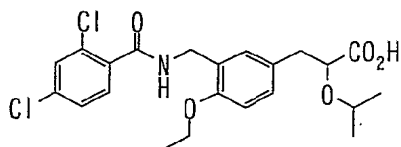


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 795mg を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、イオドエタン 0.3ml、炭酸カリウム 200mg を順次加えた。50℃にて4時間攪拌したのち、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (8:1) 溶出分画より 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 185mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.42 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.45 (s, 9H) 2.86 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.93 (dd,

J=4.8, 14.0 Hz, 1H) 3.49 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.98-4.06 (m, 3H) 4.13-4.21 (m, 2H) 4.29 (d, J=5.2Hz, 2H) 4.99 (br, 1H) 6.75 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.14 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.14 (s, 1H)

実施例 93b)



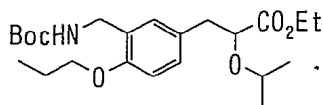
3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.45 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.92 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.07 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.58 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.06-4.15 (m, 3H) 4.64 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.88 (br, 1H) 7.15 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2H) 7.42 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 94

製造例 94a)

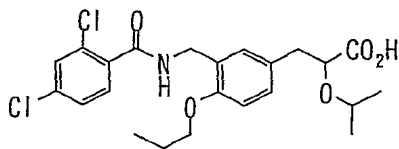


製造例 93 と同様の方法により、3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.05 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.25 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 1.78-1.86 (m, 2H) 2.86 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.93 (dd, J=4.8, 14.0 Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.93 (t, J=6.4 Hz, 2H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 1H) 4.14-4.21 (m, 2H) 4.30 (d, J=5.2Hz, 2H) 4.98



(br, 1H) 6.75 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.09 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.13 (s, 1H)  
 実施例 94b)



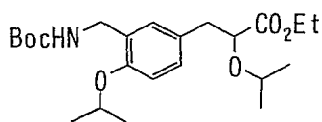
3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.18 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.80-1.87 (m, 2H) 2.91 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.07 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.59 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.97 (t, J=7.2Hz, 2H) 4.12 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.65 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.81-6.84 (m, 2H) 7.15 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H) 7.28-7.33 (m, 1H) 7.42 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.67 (d, J=9.6Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 470 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 95

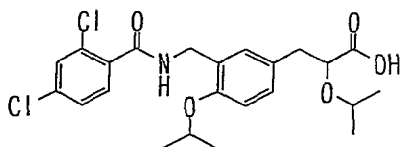
### 製造例 95a)



製造例 93 と同様の方法により、3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.33 (d, J=6.0Hz, 6H) 1.44 (s, 9H) 1.78-1.86 (m, 2H) 2.86 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 2.92 (dd, J=4.8, 14.0 Hz, 1H) 3.50 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.00 (dd, J=4.8, 8.4 Hz, 1H) 4.13-4.21 (m, 2H) 4.26 (d, J=5.2Hz, 2H) 4.54 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.96 (br, 1H) 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.13 (s, 1H)

## 実施例 95b)

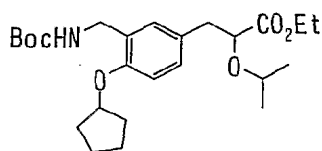


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル) アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 470 ( $MH^+$ )

## 実施例 96

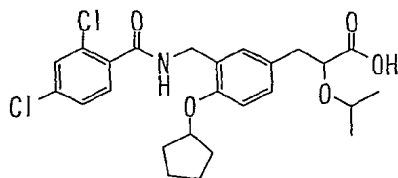
## 製造例 96a)



製造例 93 と同様の方法により、3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ]メチル-4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.97 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.15 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 1.63-1.65 (m, 2H) 1.75-1.90 (m, 6H) 2.85 (dd,  $J=8.4, 14.0$ Hz, 1H) 2.92 (dd,  $J=4.8, 14.0$ Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.4$ Hz, 1H) 4.10-4.21 (m, 2H) 4.25 (d,  $J=5.2$ Hz, 2H) 4.76-4.79 (m, 1H) 4.95 (br, 1H) 6.75 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.07 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.12 (s, 1H)

## 実施例 96b)



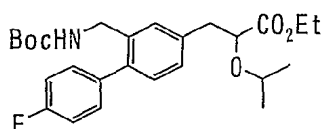
3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ]メチル-4-シクロペンチルオキシフェ

ニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチル-4-シクロペンチル オキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 97

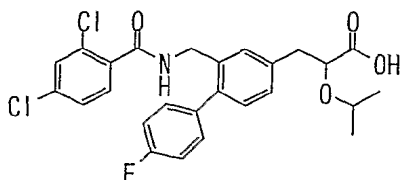
#### 製造例 97a)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-[(トリフルオロメチル) スルフォニル] オキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 329mg をトルエン 4ml に溶解し、4-フルオロフェニル硼酸 110mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 74mg、炭酸カリウム 440mg を加え、窒素雰囲気下 100℃にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト濾過、濾液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (6:1) 溶出分画より 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-[(トリフルオロメチル) スルフォニル] オキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル) フェニルプロポキシプロピオン酸エチルエステル 262mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.01 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.18 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.43 (s, 9H) 2.99 (dd, J=8.8, 13.6Hz, 1H) 3.04 (dd, J=5.6, 13.2 Hz, 1H) 3.56 (sept, J=6.4Hz, 1H) 4.08-4.24 (m, 5H) 4.60 (br 1H) 7.05-7.15 (m, 4H) 7.19-7.30 (m, 3H)

#### 実施例 97b)



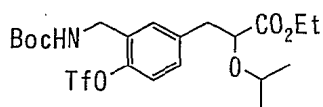
3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-[(トリフルオロメチル) スル

フォニル]オキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)フェニルプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(4-フルオロフェニル)フェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 504 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 98

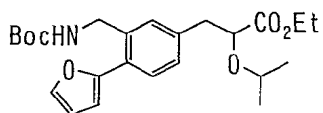
#### 製造例 98a)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 501mg をピリジン 7ml に溶解し、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 270  $\mu$ l を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 100  $\mu$ l を追加した。更に 2 時間攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を 1N-塩酸、水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 663mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.92 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.24 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.46 (s, 9H) 2.91-3.04 (m, 2H) 3.51 (sept, J=6.4Hz, 1H) 4.02 (dd, J=4.4, 8.8 Hz, 1H) 4.16-4.23 (m, 2H) 4.40 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.95 (br, 1H) 7.17-7.20 (m, 1H) 7.24-7.25 (m, 1H) 7.40 (s, 1H)

#### 製造例 98b)

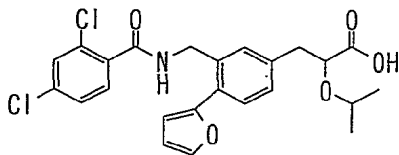


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 334mg

をジオキサン 4ml に溶解し、2-トリブチルスタニルフラン 280mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 75mg、塩化リチウム 83mg を加え窒素雰囲気下 80℃にて終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (7:1) 溶出分画より 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(2-フリル)プロポキシプロピオン酸エチルエステル 180mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.26 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.46 (s, 9H) 2.95 (dd,  $J=8.8, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.02 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.06 (dd,  $J=4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.19 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 4.47 (s, 2H) 4.95 (br 1H) 6.52 (d,  $J=20\text{Hz}$ , 2H) 6.98 (s, 1H) 7.21 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (s, 1H) 7.51-7.53 (m, 2H)

実施例 98c)

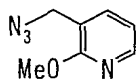


3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(2-フリル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-フリル)フェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 476 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 99

製造例 99a)

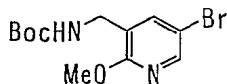


2-メトキシ-3-ヒドロキシメチルピリジン 7.4g をトルエン 100ml に溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル 13.8ml およびジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン 9.5ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、[(2-メ

トキシ-3-ピリジル) メチル] アジド 9.5g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (s, 3H) 4.35 (s, 2H) 6.89-6.92 (m, 1H) 7.55-7.57 (m, 1H)  
8.15-8.16 (m, 1H)

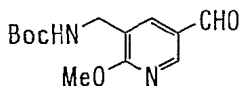
製造例 99b)



[(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] アジド 9.5g を酢酸エチル 100ml に溶解し、第三ブチルジカーボネート 13g、10%パラジウム炭素 3g を加え、水素雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1→4:1) 溶出分画より第三ブチル N-[(2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] カーバマート 6.84g を得た。この粗生成物 2.916g をアセトニトリル 30ml に溶解し、N-ブロモスクシイミド 2.19g をくわえた。室温にて 3 日間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテル、酢酸エチル、ヘキサンの混液で洗浄し、N-[(5-ブromo-2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] カーバマート 1.185g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H) 3.94 (s, 3H) 4.22 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.02 (br, 1H)  
7.62 (s, 1H) 8.01 (s, 1H)

製造例 99c)

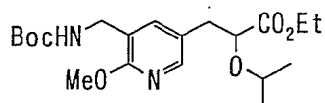


N-[(5-ブromo-2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] カーバマート 1.009g、ジクロロピストリフェニルフォスフィンパラジウム 45mg、ギ酸ナトリウム 325mg、トリフェニルフォスフィン 17mg を無水 N,N-ジメチルホルムアミド 3ml に溶解し、一酸化炭素雰囲気下で 110℃にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3.5:1) 溶出分画より第三ブチル N-[(5-ホルミル-2-メトキシ-3-ピリジ

ル) メチル] カーバマート 401mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (s, 9H) 4.08 (s, 3H) 4.31 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.02 (br, 1H)  
8.01 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.54 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

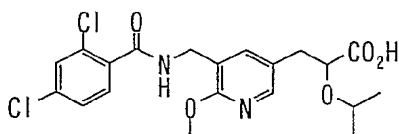
製造例 99d)



エチル 2-イソプロポキシホスホノ酢酸ジエチル 510mg をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、水素化ナトリウム 70mg を加えた。室温にて 15 分攪拌し、N-[(5-ホルミル-2-メトキシ-3-ピリジル) メチル] カーバマート 401mg の N, N-ジメチルホルムアミド 2ml 溶液を加えた。室温にて 15 分攪拌し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル 8ml、エタノール 2ml に溶解し 10% パラジウム炭素 200mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1→2.5:1) 溶出分画より 3-(5-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-6-メトキシ-3-ピリジル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 514mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.27 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.45 (s, 9H) 2.85 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ ) 3.96 (s, 3H) 3.99 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.17-4.24 (m, 4H) 5.03 (br, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.93 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 99e)



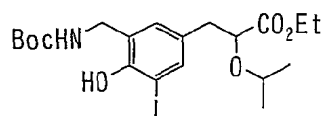
3-(5-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-6-メトキシ-3-ピリジル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理

し、3-(5-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-6-メトキシ-3-ピリジル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 441 ( $MH^+$ )

### 実施例 100

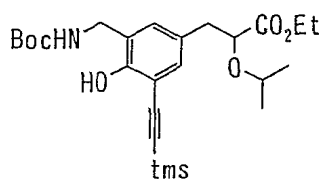
#### 製造例 100a)



3-(3-ブromo-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 253mg をアセトニトリル 3ml に溶解し、N-イオドスクシイミド 157mg を加えた。室温にて 2.5 日攪拌したのち、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和チオ硫酸ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より 3-(3-イオド-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 100mg を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.99 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.16 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.24 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 2.80 (dd,  $J=8.0, 13.6$ Hz, 1H) 2.86 (dd,  $J=5.6, 13.6$ Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 3.96 (dd,  $J=5.2, 8.8$ Hz, 1H) 4.15-4.23 (m, 5H) 6.96 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H) 7.58 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H)

#### 製造例 100b)



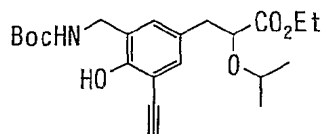
3-(3-イオド-5-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 305mg を N,N-ジメチルホルムアミド 3ml に溶解し、トリメチルシリルアセチレン 120mg、テトラキストリフェニル



フォスフィンパラジウム 70mg、よう化銅 11.5mg、トリエチルアミン 0.5ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化アンモニウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (6:1) 溶出分画より 3-3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-ヒドロキシ-5-[2-(1, 1, 1-トリメチルシリル)-1-エチニル] フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 165mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.27 (s, 9H) 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 2.80 (dd, J=9.2, 14.4Hz, 1H) 2.88 (dd, J=5.2, 14.0 Hz, 1H) 3.49 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.96 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H) 4.13-4.21 (m, 3H) 4.24 (d, J=6.0Hz, 2H) 5.11 (br, 1H) 7.05 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.19 (d, J=2.4Hz, 1H)

製造例 100c)

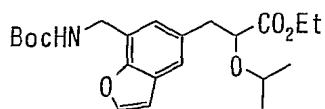


3-3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-ヒドロキシ-5-[2-(1, 1, 1-トリメチルシリル)-1-エチニル] フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 165mg をテトラヒドロフラン 2ml に溶解し、酢酸 40 μl、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液) 0.5ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和重曹水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より 3-3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-ヒドロキシ-5-(1-エチニル) フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 122mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 2.81 (dd, J=9.2, 14.4Hz, 1H) 2.88 (dd, J=5.2, 14.0 Hz, 1H) 3.36 (s, 1H) 3.50 (sept, J=6.4Hz, 1H) 3.97 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H) 4.15-4.22

(m, 2H) 4.23 (d, J=6.8Hz, 2H) 7.04 (s, 1H) 7.20 (s, 1H)

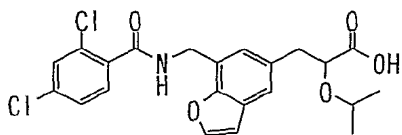
製造例 100d)



3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-ヒドロキシ-5-(1-エチニル)フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 121mg を N,N-ジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、炭酸カリウム 50mg を加えた。60-70℃にて終夜攪拌したのち、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水、にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (6:1) 溶出分画より 3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 57mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.23 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.46 (s, 9H) 3.01 (dd, J=8.8, 14.0Hz, 1H) 3.08 (dd, J=5.2, 14.0 Hz, 1H) 3.49 (sept, J=6.4Hz, 1H) 4.07 (dd, J=5.2, 8.4 Hz, 1H) 4.12-4.19 (m, 2H) 4.60 (brs, 2H) 5.01 (br, 1H) 6.72 (s, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.39 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.61 (d, J=2.0Hz, 1H)

実施例 100e)

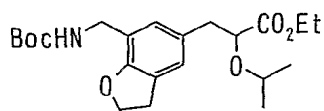


3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(7-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>)

実施例 101

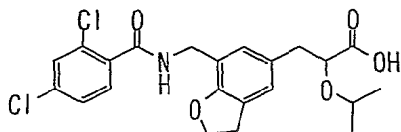
## 製造例 101a)



3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 29mg をエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素 30mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 3 日攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し、3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステル 27mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 1.45 (s, 9H) 2.85 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.92 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.17 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.98 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.13-4.20 (m, 2H) 4.24 (brs, 2H) 4.57 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H) 4.97 (br, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.00 (s, 1H)

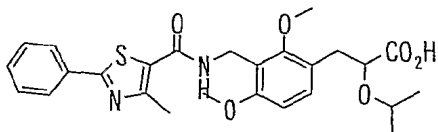
## 実施例 101b)



3-(7-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 38 と同様の方法で処理し、3-(7-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 481 ( $\text{MH}^+$ )

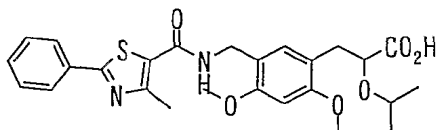
## 実施例 102



実施例 87 と同様の方法で処理し、3-[2, 4-ジメトキシ-3-([ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 499 (MH<sup>+</sup>)

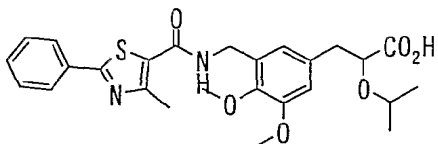
#### 実施例 103



実施例 88 と同様の方法で処理し、3-[2, 4-ジメトキシ-5-([ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 499 (MH<sup>+</sup>)

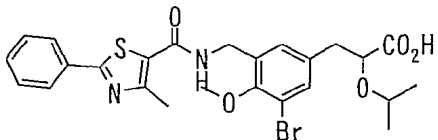
#### 実施例 104



実施例 89 と同様の方法で処理し、3-[3, 4-ジメトキシ-5-([ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

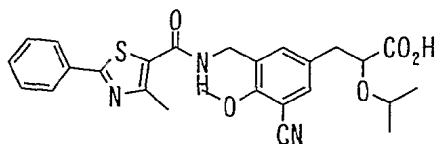
MS m/e (ESI) 499 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 105



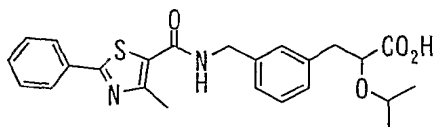
実施例 90 と同様の方法で処理し、3-[3-ブromo-4-メトキシ-5-([ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 548 (MH<sup>+</sup>)

実施例 106

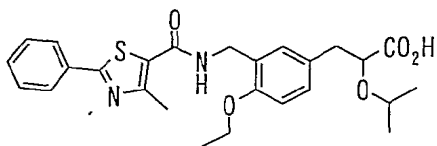
実施例 91 と同様の方法で処理し、3-[3-シアノ-4-メトキシ-5-([4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>)

実施例 107

実施例 92 と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-([4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル)フェニル]プロピオン酸を得た。

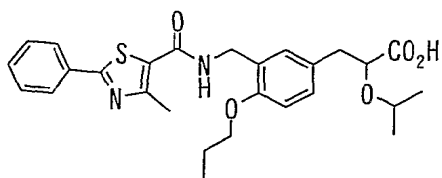
MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>)

実施例 108

実施例 93 と同様の方法で処理し、3-[4-エトキシ-3-([4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 483 (MH<sup>+</sup>)

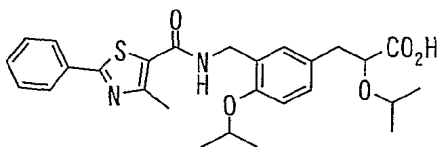
実施例 109



実施例 94 と同様の方法で処理し、3-[4-プロポキシ-3-([ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 497 ( $MH^+$ )

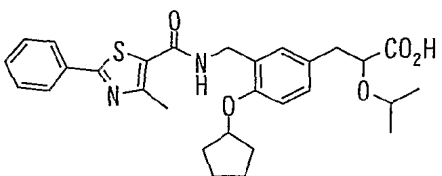
#### 実施例 110



実施例 95 と同様の方法で処理し、3-[4-イソプロポキシ-3-([ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 497 ( $MH^+$ )

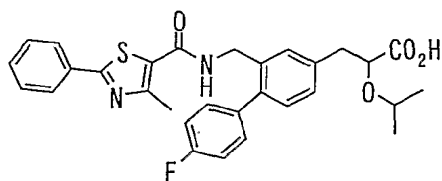
#### 実施例 111



実施例 96 と同様の方法で処理し、3-[4-シクロペンチルオキシ-3-([ (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 523 ( $MH^+$ )

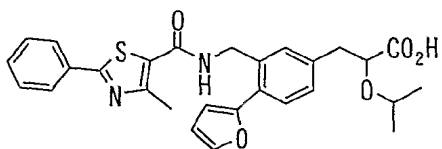
#### 実施例 112



実施例 97 と同様の方法で処理し、3-[4-(4-フルオロフェニル)-3-([(4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 533 (MH<sup>+</sup>)

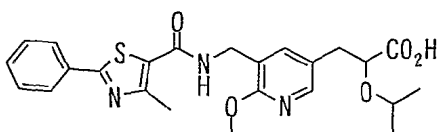
#### 実施例 113



実施例 98 と同様の方法で処理し、3-[4-(4-フリル)-3-([(4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 505 (MH<sup>+</sup>)

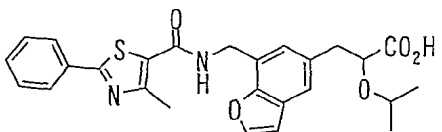
#### 実施例 114



実施例 99 と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-[6-メトキシ-5-([(4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル)-3-ピリジル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>)

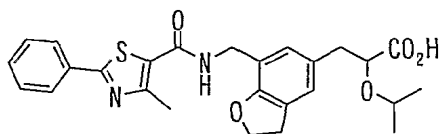
#### 実施例 115



実施例 100 と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-[7-([(4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル)ベンゾ[b]フラン-5-イル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 479 (MH<sup>+</sup>)

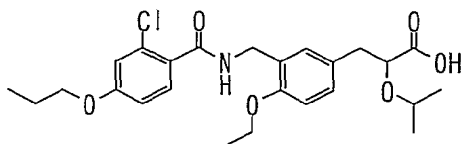
#### 実施例 116



実施例 101 と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-[7-([(4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>)

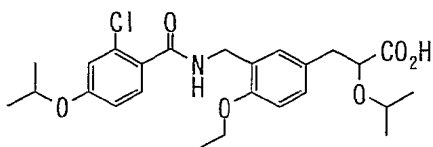
#### 実施例 117



実施例 93 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 118



実施例 93 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

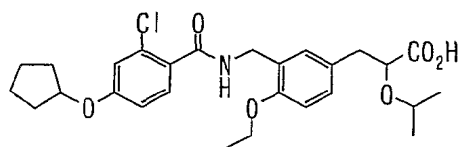
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.34 (d, J=6.0Hz, 6H) 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.90 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.06 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.11 (dd, J=4.4, 8.0Hz,



<sup>1</sup>H) 4.56 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.62 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H) 6.81 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 6.87 (d, J=2.8Hz, 1H) 7.07 (br, 1H) 7.12 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.74 (d, J=8.4Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 478 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 119

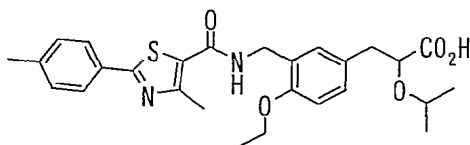


実施例 93 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-エトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.61-1.65 (m, 2H) 1.74-1.94 (m, 6H) 2.90 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.06 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.10 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.62 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.74-4.77 (m, 1H) 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.80 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 6.86 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.08 (brt, J=5.6Hz, 1H) 7.12 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 504 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 120

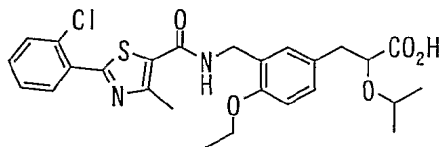


実施例 93 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-エトキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.92 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.59 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.59 (d, J=5.6Hz, 2H)

4.74-4.77 (m, 1H) 6.53 (brt,  $J=6.4$ Hz, 1H) 6.81 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.13 (dd,  $J=2.4$ ,  
8.4Hz, 1H) 7.21 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.24 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H) 7.80 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H)  
MS  $m/e$  (ESI) 497 ( $MH^+$ )

### 実施例 121

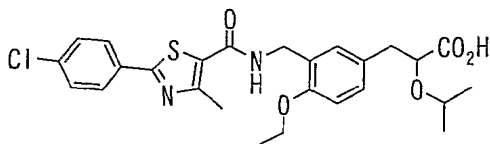


実施例 93 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-エトキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.48 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4$ , 14.0 Hz, 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.60 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H) 6.61 (brt,  $J=6.4$ Hz, 1H) 6.82 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.14 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H) 7.22 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.35-7.40 (m, 1H) 7.48-7.51 (m, 1H) 8.24-8.27 (m, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 516 ( $MH^+$ )

### 実施例 122

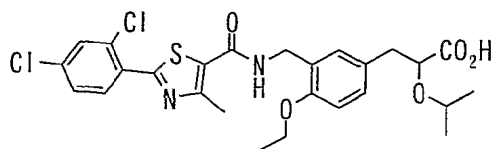


実施例 93 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-エトキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.48 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4$ , 14.0 Hz, 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.59 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H) 6.54 (brt,  $J=5.6$ Hz, 1H) 6.82 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H) 7.14 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H) 7.21 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H) 7.41 (d,  $J=8.8$ Hz, 2H) 7.86 (d,  $J=8.8$ Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 516 (MH<sup>+</sup>)

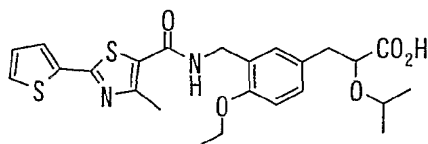
実施例 123



実施例 93 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-エトキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 551 (MH<sup>+</sup>)

実施例 124

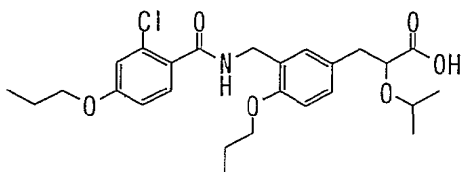


実施例 93 と同様の方法で処理し、3-4-エトキシ-3-[(4-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.47 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.05 (s, 3H) 2.92 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.58 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.50 (br, 1H) 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.09 (dd, J=3.6, 5.2Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.48 (ddd, J=1.2, 5.2, 33.6 Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 489 (MH<sup>+</sup>)

実施例 125

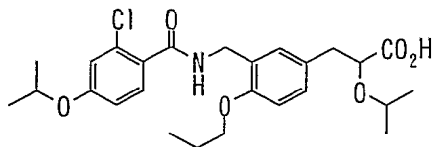


実施例 94 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)ア

ミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 126

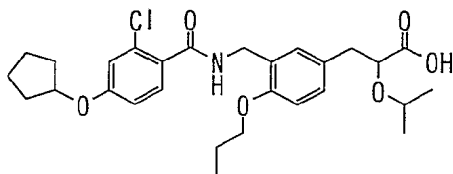


実施例 94 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.33 (d, J=6.0Hz, 6H) 1.79-1.87 (m, 2H) 2.90 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.4, 14.0 Hz, 1H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.95 (t, J=7.2Hz, 2H) 4.11 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.56 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.63 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H) 6.81 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 6.86 (d, J=2.8Hz, 1H) 6.99 (br, 1H) 7.11 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

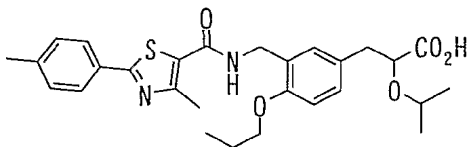
#### 実施例 127



実施例 94 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-プロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 518 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 128

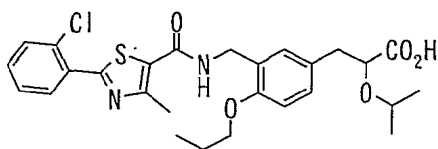


実施例 94 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-プロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.09 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.82-1.91 (m, 2H) 2.40 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.99 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.46 (brt,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.82 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 511 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 129

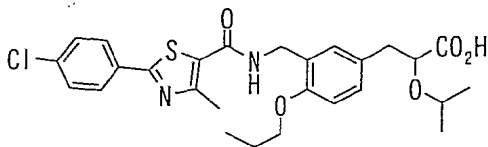


実施例 94 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-プロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.09 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.85-1.91 (m, 2H) 2.74 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.99 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.57 (brt,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.35-7.40 (m, 2H) 7.48-7.51 (m, 1H) 8.24-8.27 (m, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 531 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 130

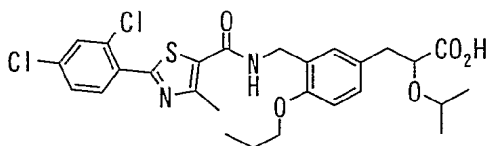


実施例 94 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-プロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.08 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.84-1.89 (m, 2H) 2.70 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.99 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.49 (brt,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.41 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 7.85 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 531 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 131

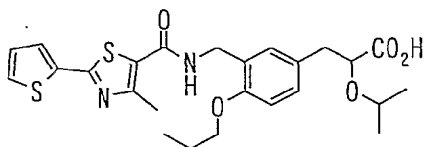


実施例 94 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-プロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.07 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.83-1.92 (m, 2H) 2.73 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.99 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.60 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.55 (brt,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.36 (dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.26 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 565 ( $\text{MH}^+$ )

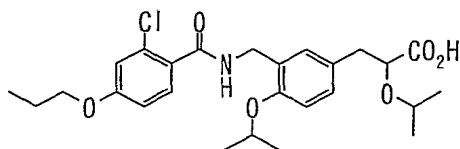
#### 実施例 132



実施例 94 と同様の方法で処理し、3-4-プロポキシ-3-[(4-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 503 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 133

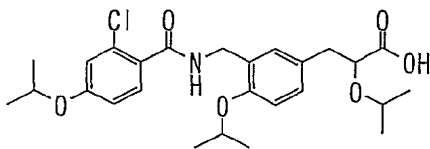


実施例 95 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.35 (d, J=6.0Hz, 6H) 1.78-1.83 (m, 2H) 2.90 (dd, J=7.2, 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd, J=4.0, 14.0 Hz, 1H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.92 (t, J=6.4Hz, 2H) 4.10 (dd, J=4.0, 7.2Hz, 1H) 4.56-4.61 (m, 3H) 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.83 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 6.89 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.04 (brt, J=5.2Hz, 1H) 7.11 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

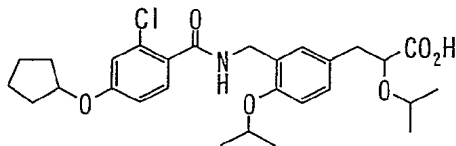
#### 実施例 134



実施例 95 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 135 、

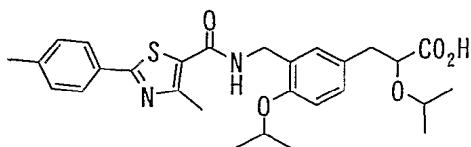


実施例 95 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル) アミノ]メチル-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.35 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 1.61–1.65 (m, 2H) 1.75–1.94 (m, 6H) 2.90 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.10 (dd,  $J=4.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.60 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H) 4.76 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.80 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.86 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (brt,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2H) 7.73 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 518 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 136



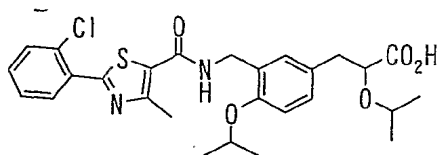
実施例 95 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-(4-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル)-4-イソプロポキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.39 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 2.40 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.91 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.11 (dd,  $J=4.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.63 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.53 (brt,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.83 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 511 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 137



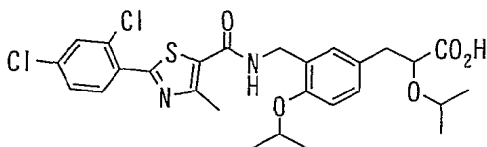


実施例 95 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-イソプロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.40 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 2.75 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.12 (dd,  $J=4.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.64 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.63 (brt,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.83 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.35-7.39 (m, 2H) 7.48-7.50 (m, 1H) 8.25-8.27 (m, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 531 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 138

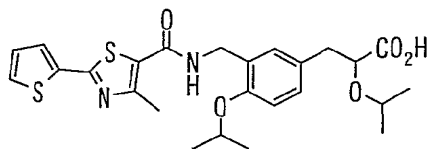


実施例 95 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-イソプロポキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.40 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 2.74 (s, 3H) 2.92 (dd,  $J=7.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.12 (dd,  $J=4.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 4.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.64 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.63 (brt,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.83 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.21 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.36 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 565 ( $\text{MH}^+$ )

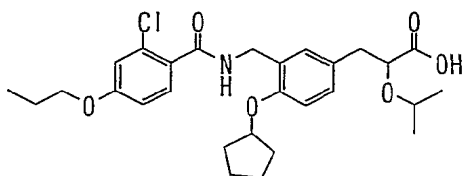
#### 実施例 139



実施例 95 と同様の方法で処理し、3-4-イソプロポキシ-3-[(4-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 503 (MH<sup>+</sup>)

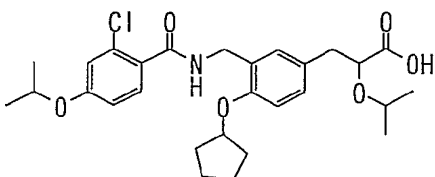
#### 実施例 140



実施例 96 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 513 (MH<sup>+</sup>)

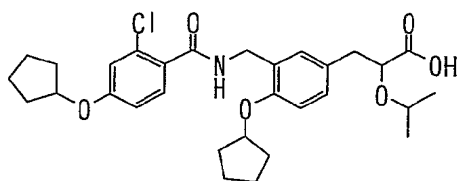
#### 実施例 141



実施例 96 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 518 (MH<sup>+</sup>)

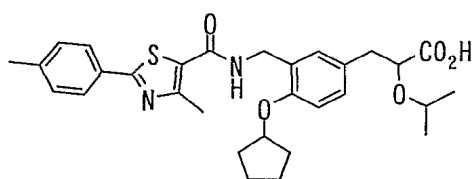
#### 実施例 142



実施例 96 と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル) アミノ] メチル-4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 544 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 143

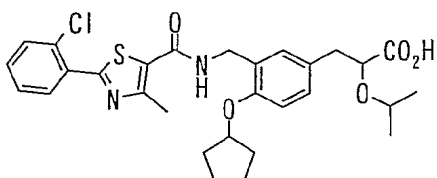


実施例 96 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル) カルボニルアミノ] メチル]-4-シクロペンチルオキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.65-1.69 (m, 2H), 1.77-2.10 (m, 6H) 2.40 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.91 (dd, J=7.2, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.0, 14.0 Hz, 1H) 3.59 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.11 (dd, J=4.0, 7.2Hz, 1H) 4.54 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.82-4.85 (m, 1H) 6.44 (br, 1H) 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.12 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.20 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.24 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.0Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 537 (MH<sup>+</sup>)

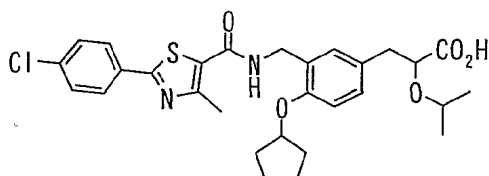
#### 実施例 144



実施例 96 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-シクロペンチルオキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 557 (MH<sup>+</sup>)

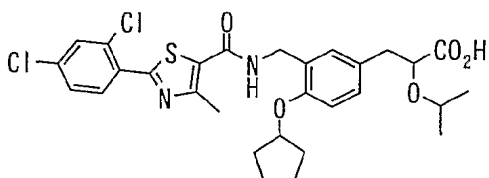
#### 実施例 145



実施例 96 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-シクロペンチルオキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 557 (MH<sup>+</sup>)

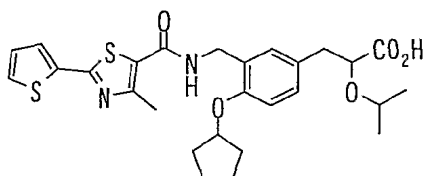
#### 実施例 146



実施例 96 と同様の方法で処理し、3-3-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-シクロペンチルオキシフェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 591 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 147

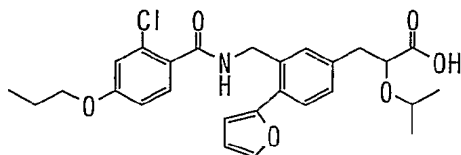


実施例 96 と同様の方法で処理し、3-4-シクロペンチルオキシ-3-[(4-メチル-

2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 529 (MH<sup>+</sup>)

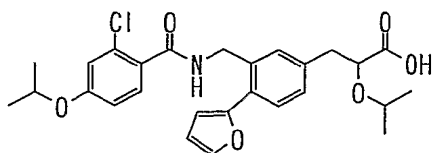
#### 実施例 148



実施例 98 と同様の方法で処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 500 (MH<sup>+</sup>)

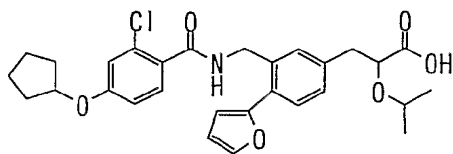
#### 実施例 149



実施例 98 と同様の方法で処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 500 (MH<sup>+</sup>)

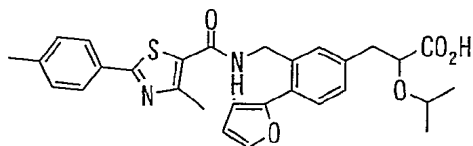
#### 実施例 150



実施例 98 と同様の方法で処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルチオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(2-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 526 (MH<sup>+</sup>)

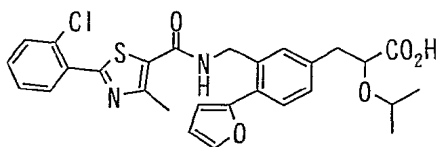
#### 実施例 151



実施例 98 と同様の方法で処理し、3-4-(2-フリル)-3-[(4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 519 ( $MH^+$ )

#### 実施例 152

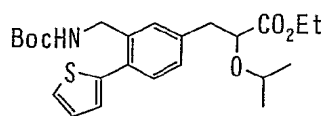


実施例 98 と同様の方法で処理し、3-4-(2-フリル)-3-[(4-メチル-2-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニル-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 539 ( $MH^+$ )

#### 実施例 153

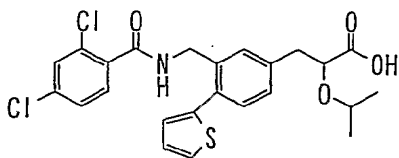
##### 製造例 153a)



製造例 97 と同様の方法で 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.18 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.27 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.46 (s, 9H) 2.91-3.06 (m, 2H) 3.51 (sept,  $J=6.4$ Hz, 1H) 4.10 (dd,  $J=4.8, 8.8$ Hz, 1H) 4.16-4.24 (m, 2H) 4.40 (d,  $J=5.6$ Hz, 2H) 4.69 (br 1H) 7.01 (d,  $J=6.0$ Hz, 1H) 7.08 (d,  $J=5.2$ Hz, 1H) 7.13-7.20 (m, 2H) 7.24-7.35 (m, 2H)

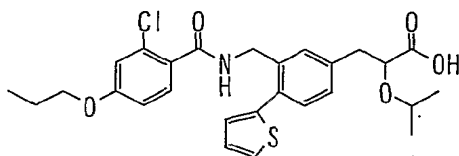
##### 実施例 153b)



3-((3-((第三ブトキシカルボニル)アミノ)メチル-4-((トリフルオロメチル)スルフォニル)オキシフェニル)-2-(2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて、実施例 98 と同様に処理し、3-((3-((2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ)メチル-4-(2-チエニル)フェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

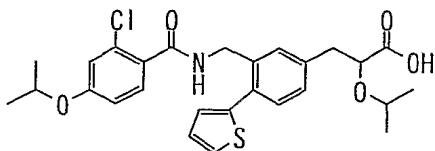
#### 実施例 154



実施例 153 と同様に処理し、3-((3-((2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ)メチル-4-(2-チエニル)フェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 516 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 155

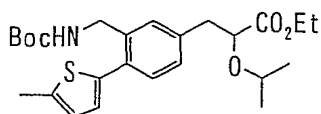


実施例 153 と同様に処理し、3-((3-((2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ)メチル-4-(2-チエニル)フェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 516 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 156

##### 製造例 156a)

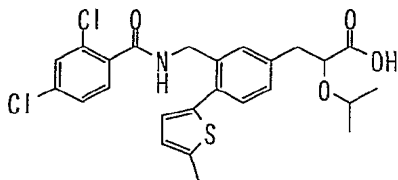


製造例 97 と同様の方法で 3-((3-((第三ブトキシカルボニル)アミノ)メチル-4-

[(トリフルオロメチル) スルフォニル] オキシフェニル)-2-(5-メチル-2-チエニル) プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.46 (s, 9H) 2.51 (s, 3H) 2.91-3.05 (m, 2H) 3.51 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 4.07 (dd,  $J=4.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.18-4.29 (m, 2H) 4.40 (br, 2H) 4.70 (br 1H) 6.73 (s, 1H) 7.11-7.19 (m, 2H) 7.23-7.30 (m, 2H)

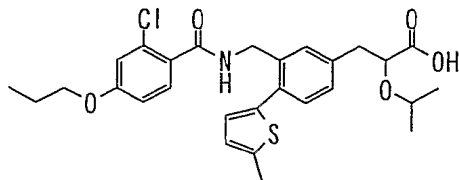
実施例 156b)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-[(トリフルオロメチル) スルフォニル] オキシフェニル)-2-(5-メチル-2-チエニル) プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 153 と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチル-4-(5-メチル-2-チエニル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 506 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 157

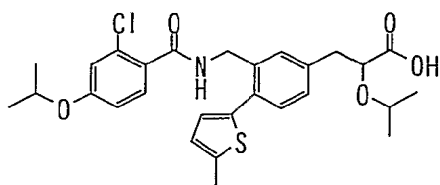


実施例 156 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル-4-(5-メチル-2-チエニル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 530 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 158



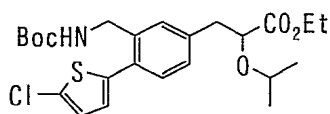


実施例 156 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 530 ( $MH^+$ )

#### 実施例 159

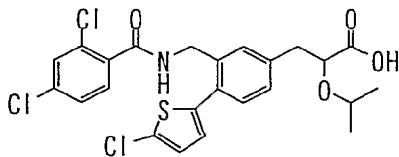
製造例 159a)



製造例 97 と同様の方法で 3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(5-クロロ-2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0$ Hz, 3H) 1.17 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) 1.25 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 2.51 (s, 3H) 2.91-3.05 (m, 2H) 3.50 (sept,  $J=6.0$ Hz, 1H) 4.08 (dd,  $J=4.8, 8.8$  Hz, 1H) 4.21-4.24 (m, 2H) 4.38-4.41 (m, 2H) 4.69 (br 1H) 6.78 (d,  $J=3.6$ Hz, 1H) 7.17-7.20 (m, 2H) 7.25 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H) 7.31 (s, 1H)

実施例 159b)

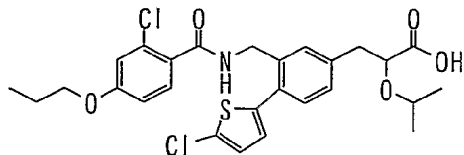


3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル)-2-(5-クロロ-2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 153 と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピ

オン酸を得た。

MS m/e (ESI) 526 (MH<sup>+</sup>)

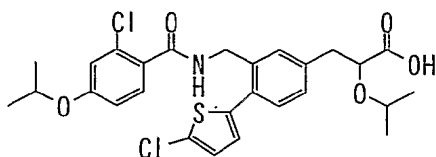
#### 実施例 160



実施例 159 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 550 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 161

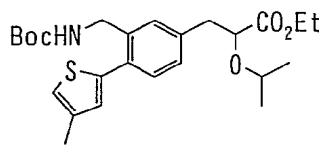


実施例 159 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 550 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 162

##### 製造例 162a)

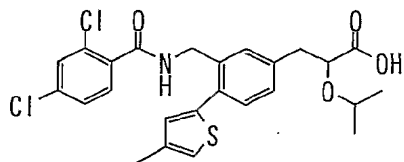


製造例 97 と同様の方法で 3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(4-メチル-2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 2.29 (s, 3H) 2.94-3.05 (m, 2H) 3.54 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.08

(dd,  $J=4.8, 8.8$  Hz, 1H) 4.12-4.24 (m, 2H) 4.40 (br, 2H) 4.70 (br 1H) 6.82 (s, 1H)  
7.14-7.19 (m, 2H) 7.28 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H) 7.31 (s, 1H)

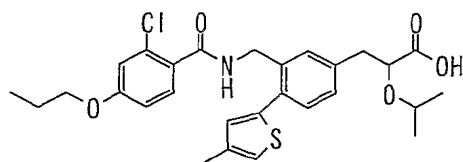
実施例 162b)



3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(4-メチル-2-チエニル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 153 と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 506 ( $MH^+$ )

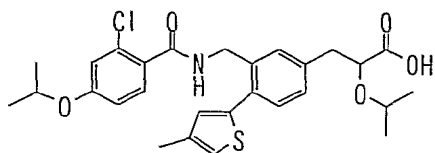
実施例 163



実施例 162 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 530 ( $MH^+$ )

実施例 164



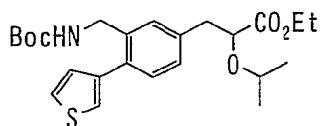
実施例 162 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸

を得た。

MS m/e (ESI) 530 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 165

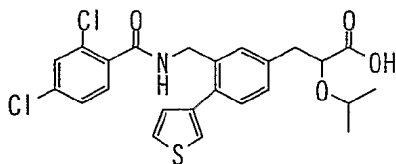
製造例 165a)



製造例 97 と同様の方法で 3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-[(トリフルオロメチル) スルフォニル] オキシフェニル)-2-(3-チエニル) プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.01 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.44 (s, 9H) 2.95-3.06 (m, 2H) 3.55 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.09 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H) 4.14-4.25 (m, 2H) 4.32 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.64 (br 1H) 7.10-7.11 (m, 1H) 7.18-7.25 (m, 3H) 7.30 (s, 1H) 7.37 (dd, J=2.1, 5.2Hz, 1H)

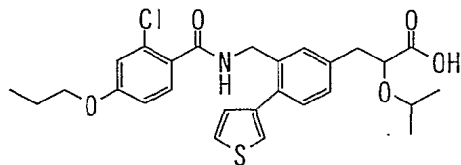
実施例 165b)



3-(3-[(第三ブトキシカルボニル) アミノ] メチル-4-[(トリフルオロメチル) スルフォニル] オキシフェニル)-2-(3-チエニル) プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 153 と同様に処理し、3-[3-[(2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチル-4-(3-チエニル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 166

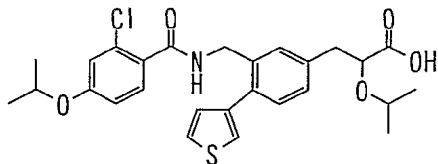


実施例 165 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ]

メチル-4-(3-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 516 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 167

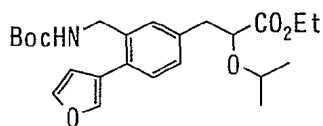


実施例 165 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(3-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 516 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 168

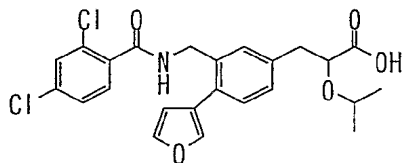
##### 製造例 168a)



製造例 97 と同様の方法で 3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(3-フリル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 2.93-3.04 (m, 2H) 3.54 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.08 (dd, J=6.8, 8.0 Hz, 1H) 4.18-4.26 (m, 2H) 4.30-4.41 (m, 2H) 4.67 (br 1H) 6.52 (d, J=4.0Hz, 1H) 7.13-7.19 (m, 2H) 7.25-7.28 (m, 2H) 7.49 (d, J=4.0Hz, 1H)

##### 実施例 168b)

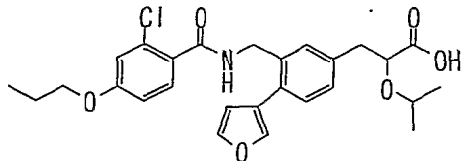


3-[3-[(第三ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-[(トリフルオロメチル)スルフォニル]オキシフェニル]-2-(3-フリル)プロポキシプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 153) と同様に処理し、3-[3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メ

チル-4-(3-フリル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 476 (MH<sup>+</sup>)

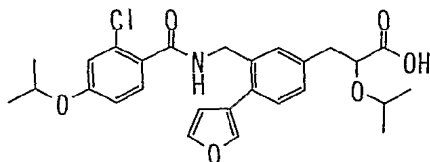
#### 実施例 169



実施例 168 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ]メチル-4-(3-フリル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 500 (MH<sup>+</sup>)

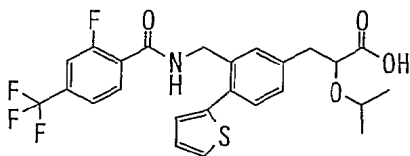
#### 実施例 170



実施例 168 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル) アミノ]メチル-4-(3-フリル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 500 (MH<sup>+</sup>)

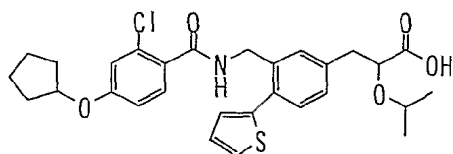
#### 実施例 171



実施例 153 と同様に処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノメチル]-4-(2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 510 (MH<sup>+</sup>)

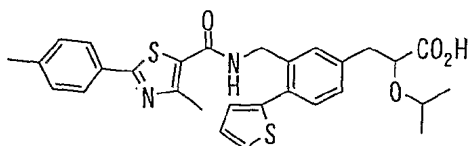
#### 実施例 172



実施例 153 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル) アミノ]メチル-4-(2-チエニル) フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 542 (MH<sup>+</sup>)

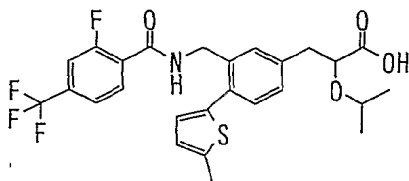
#### 実施例 173



実施例 153 と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-[(4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-(2-チエニル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 535 (MH<sup>+</sup>)

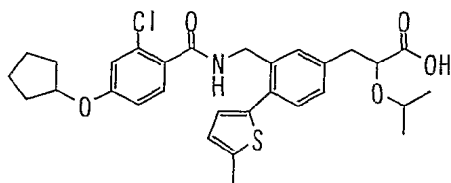
#### 実施例 174



実施例 156 と同様に処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノメチル]-4-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 524 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 175

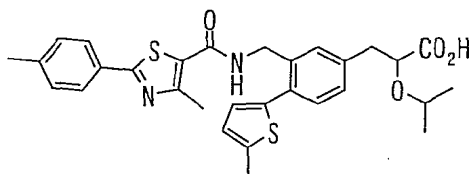


実施例 156 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピ

オン酸を得た。

MS m/e (ESI) 556 (MH<sup>+</sup>)

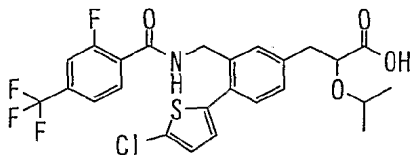
#### 実施例 176



実施例 156 と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-[(4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 549 (MH<sup>+</sup>)

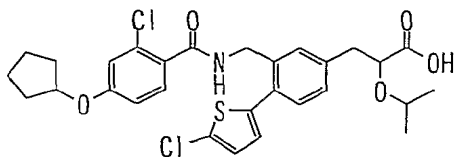
#### 実施例 177



実施例 159 と同様に処理し、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ]メチル]-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 544 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 178

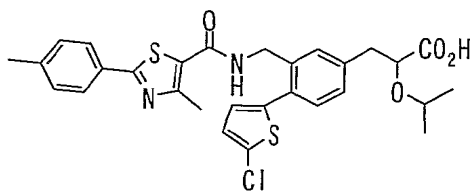


実施例 159 と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 576 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 179

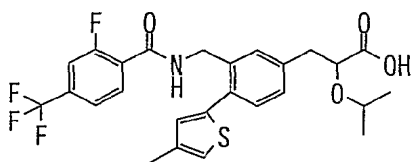




実施例 159 と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-[(4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 569 (MH<sup>+</sup>)

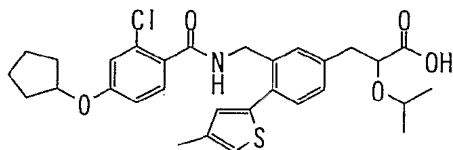
#### 実施例 180



実施例 162 と同様に処理し、3-[3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)メチル]-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 524 (MH<sup>+</sup>)

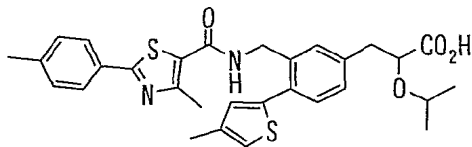
#### 実施例 181



実施例 162) と同様に処理し、3-[3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル]-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 556 (MH<sup>+</sup>)

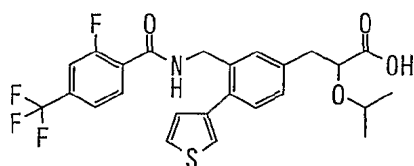
#### 実施例 182



実施例 162 と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-([4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 549 ( $MH^+$ )

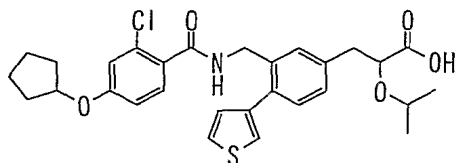
#### 実施例 183



実施例 165 と同様に処理し、3-[3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-(3-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 510 ( $MH^+$ )

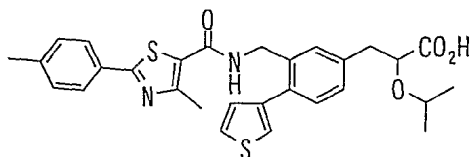
#### 実施例 184



実施例 165 と同様に処理し、3-[3-([2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル]アミノ)メチル]-4-(3-チエニル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 542 ( $MH^+$ )

#### 実施例 185

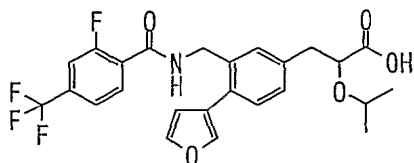


実施例 165 と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-([4-メチル-2-(4-メチル

フェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル] カルボニルアミノ) メチル]-4-(3-チエニル) フェニル] プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 535 (MH<sup>+</sup>)

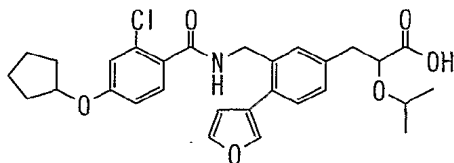
#### 実施例 186



実施例 168 と同様に処理し、3-[3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-(3-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>)

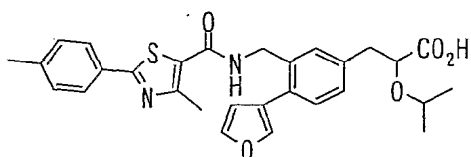
#### 実施例 187



実施例 168 と同様に処理し、3-[3-([2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル]アミノ)メチル]-4-(3-フリル)フェニル]-2-イソプロポキシプロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 526 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 188

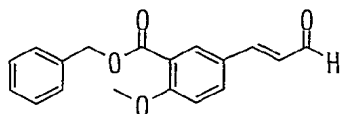


実施例 168 と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[3-([4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-(3-フリル)フェニル]プロピオン酸を得た。

MS m/e (ESI) 519 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 189

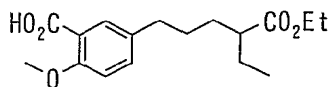
製造例 189a)



ベンジル 5-ホルミル-2-メトキシベンゾエート 2.95g とトリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド 5g をトルエン中で混合し、80℃で7時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3:1）で精製し、ベンジル 2-メトキシ-5-（-3-オキソ-1-プロペニル）ベンゾエート（E-Z mixture）2.0g を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.95+3.97 (s, 3H) 5.37 (s, 2H) 6.61+6.64 (s,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.90-7.07 (m, 2H) 7.33-7.47 (m, 5H) 7.62+7.70 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.95+8.02 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

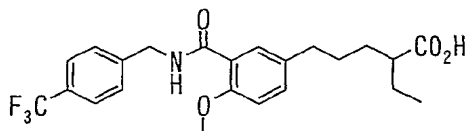
実施例 189b)



トリエチル-2-ホスホノブチレート 0.77g を N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、水素化ナトリウム 115mg を加え室温で1時間攪拌した。ベンジル 2-メトキシ-5-（-3-オキソ-1-プロペニル）ベンゾエート（E-Z mixture）0.6g を N,N-ジメチルホルムアミドに溶解したものを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水と塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した（ヘキサン：酢酸エチル=8:1）。得られたものをエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素を加え、水素置換し、室温で7時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過し、溶媒を減圧下留去し、5-[4-(エトキシカルボニル)ヘキシル]-2-メトキシ安息香酸 0.47g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.50 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.38-1.58 (m, 6H) 2.20 (m, 1H) 2.54 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 3.99 (s, 3H) 4.07 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.29 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.91 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 189c)

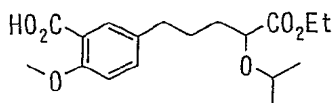


5-[4-(エトキシカルボニル)ヘキシル]-2-メトキシ安息香酸 0.47g と 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン 0.27g を用い、実施例 1c) d) と同様の方法で反応を行うことにより、2-エチル-5-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノカルボニル)フェニル]ペンタン酸 0.21g を無色非晶質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.42-1.59 (m, 6H) 2.27 (m, 1H) 2.53 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 4.66 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.90 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (m, 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.04 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.34 (bs, 1H)

#### 実施例 190

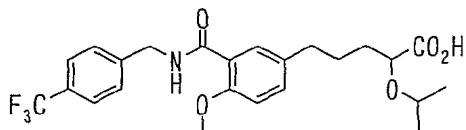
##### 製造例 190a)



製造例 189a)、実施例 189a) と同様の方法により、5-(5-エトキシ-4-イソプロポキシ-5-オキソペンチル)-2-メトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.19 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.27 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.54-1.74 (m, 4H) 2.62 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 3.58 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.88 (m, 1H) 4.05 (s, 3H) 4.18 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.00 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

##### 実施例 190b)

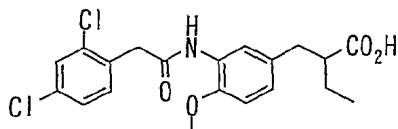


5-(5-エトキシ-4-イソプロポキシ-5-オキソペンチル)-2-メトキシ安息香酸 0.35g と 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン 0.18g を用い、実施例 1c) d) と同様の方法で反応を行うことにより、5-3-[(ベンジルアミノ)カルボニル]-4-メトキ

シフェニル-1-イソプロポキシペンタン酸 0.18g を無色非晶質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.21 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.67-1.80 (m, 4H) 2.63 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 3.69 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.92 (s, 3H) 3.96 (m, 1H) 4.70 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (m, 1H) 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.59 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.04 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.33 (bs, 1H)

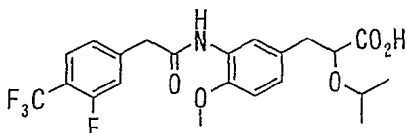
#### 実施例 191



実施例 17 と同様の方法により 2-(4-メトキシ-3-([2-(2,4-ジクロロフェニル)アセチル]アミノ)ベンジル)ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.55-1.64 (m, 2H) 2.58 (m, 1H) 2.68 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.78 (s, 3H) 3.82 (s, 2H) 6.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.84 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (m, 1H) 7.35 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.45 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.88 (s, 1H) 8.19 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 192

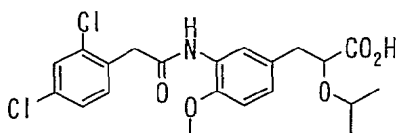


実施例 14 と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-([2-(3-フルオロ)-4-トリフルオロメチル]フェニル)アセチル]アミノ)フェニルプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.65 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.58 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.78 (s, 2H) 3.80 (s, 3H) 4.13 (m, 1H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.92 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.25 (m, 2H) 7.61 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.76 (s, 1H) 8.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

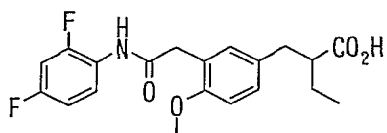
#### 実施例 193



実施例 14 と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[[2-(2,4-ジクロロフェニル]アセチル]アミノ)フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H) 3.83 (s, 2H) 4.12 (m, 1H) 6.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.90 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.27 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.36 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.46 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.86 (s, 1H) 8.26 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

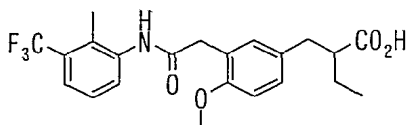
#### 実施例 194



実施例 22 と同様の方法により 2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジフルオロアニリノ]エチル]ベンジル)ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.57-1.66 (m, 2H) 2.57 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 2.89 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.69 (s, 2H) 3.92 (s, 3H) 6.76-6.87 (m, 3H) 7.09-7.12 (m, 2H) 8.22-8.29 (m, 2H)

#### 実施例 195



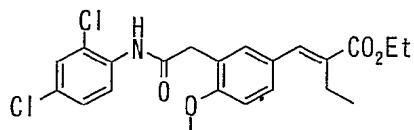
実施例 22 と同様の方法により 2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル]ベンジル)ブタン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.55-1.70 (m, 2H) 2.10 (m, 1H) 2.57 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 2.89 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.89 (s, 2H) 6.88 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.12-7.15 (m, 2H) 7.26 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.63 (s,

1H) 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H)

# 実施例 196

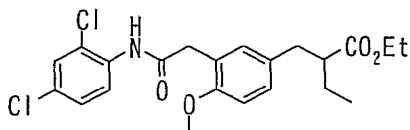
## 実施例 196a)



実施例 22a) -c) と同様の方法によりエチル 2-エチル-3-(4-メトキシ-3-(2-オキソ-2-[2, 4-ジクロロアニリノ]エチル)フェニル)-2-プロペノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.17 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.34 (t, J=8.0Hz, 3H) 2.56 (q, J=8.0Hz, 2H) 3.77 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 4.26 (q, J=8.0Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.22 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.37 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.58 (s, 1H) 8.22 (bs, 1H) 8.37 (d, J=8.0Hz, 1H)

## 実施例 196b)

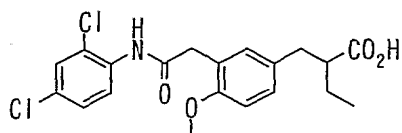


2-エチル-3-(4-メトキシ-3-(2-オキソ-2-[2, 4-ジクロロアニリノ]エチル)フェニル)-2-プロペノエート 0.9g をエタノール 15ml, 酢酸エチル 15ml に溶解し、エチレンジアミンで被毒したパラジウム炭素 0.6g を加えた。反応液を水素雰囲気下室温で5時間攪拌した後パラジウム炭素を濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-(4-メトキシ-3-(2-オキソ-2-[2, 4-ジクロロアニリノ]エチル)ベンジル)ブタノエート 0.44g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.90 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.14 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.50-1.68 (m, 2H) 2.54 (m, 2H) 2.68 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 2.86 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.72 (s, 2H) 3.88 (s, 3H) 4.05 (q, J=8.0Hz, 2H) 6.85 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.10 (m, 2H) 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.26 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.30 (bs, 1H) 8.37 (d, J=8.0Hz, 1H)

## 実施例 196c)



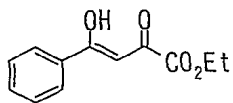


エチル 2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2, 4-ジクロロアニリノ]エチル]ベンジル)ブタノエート 0.27g をエタノール 10ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム 1ml を加えた。反応液を室温で 24 時間攪拌した後、水を加え、水層をジエチルエーテルで抽出した。水層を塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する事により 2-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2, 4-ジクロロアニリノ]エチル]ベンジル)ブタン酸を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.49-1.62 (m, 2H) 2.50 (m, 2H) 2.64 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.84 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.72 (s, 2H) 3.88 (s, 3H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (m, 2H) 7.12 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.23 (s, 1H) 8.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 197

##### 製造例 197a)

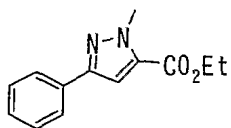


水素化ナトリウム 1g をテトラヒドロフランに懸濁し、テトラヒドロフランに溶解したアセトフェノン 3g を加え室温で 30 分間攪拌した。更にジエチルオキザレート 3.7g を加え、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水、塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、結晶を濾過し、エチル-(Z)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニル-3-ブタノエート 2.37g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.15 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 4.18 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.55 (s, 1H) 7.35-7.48 (m, 3H) 7.80 (m, 2H)

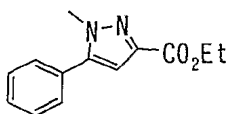
## 製造例 197b)

エチル- (Z) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニル-3-ブタノエート 0.67g を酢酸 10ml に溶解し、メチルヒドラジン 0.17g を加えた。反応液を 2 時間加熱還流した後、酢酸を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル、テトラヒドロフランを加えて溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン:酢酸エチル 9:1 でエチル 1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート 0.12g、ヘキサン:酢酸エチル 4:1 でエチル 1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート 0.55g を得た。



エチル 1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート

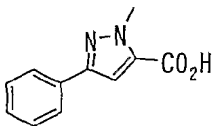
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 4.21 (s, 3H) 4.38 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.11 (s, 1H) 7.32 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)



エチル 1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.95 (s, 3H) 4.43 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.85 (s, 1H) 7.40-7.53 (m, 5H)

## 製造例 197c)

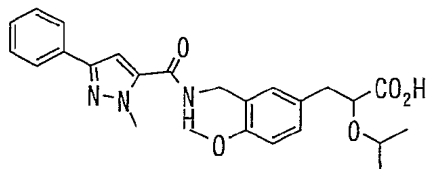


エチル 1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート 0.12g をエタノール 5ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 1ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で

洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボン酸 0.11g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.22 (s, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.33 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例 197d)

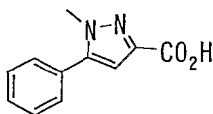


実施例 19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-3-フェニル-1H-5-ピラゾリル) カルボニル] アミノエチル) フェニル] プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.94 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5$ , 14.0, 1H) 3.88 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.0$ , 7.0Hz, 1H) 4.20 (s, 3H) 4.57 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 6.57 (bs, 1H) 6.73 (s, 1H) 6.84 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (m, 2H) 7.76 (m, 2H)

### 実施例 198

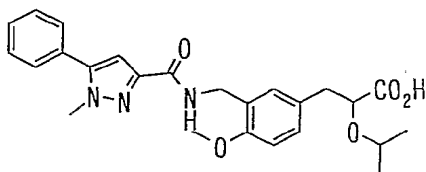
製造例 198a)



エチル 1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート 0.55g をエタノール 10ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 2ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボン酸 0.5g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (s, 3H) 6.82 (s, 1H) 7.34-7.45 (m, 5H)

## 実施例 198b)

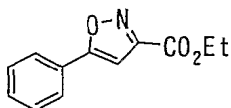


実施例 19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-5-フェニル-1H-3-ピラゾリル) カルボニル] アミノエチル) フェニル] プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd,  $J=4.5$ , 14.0, 1H) 3.55 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.0$ , 7.0Hz, 1H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 6.80 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.84 (s, 1H) 7.12 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (bs, 1H) 7.39-7.57 (m, 5H)

## 実施例 199

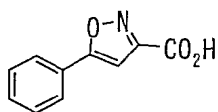
## 製造例 199a)



フェニルアセチレン 1g と 2-クロロ-2-ヒドロキシイミノ酢酸エチルエステル 1.48g をクロロホルム 20ml に溶解し、炭酸カリウム 1.4g を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水、塩化アンモニウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン:酢酸エチル 9:1)、エチル 5-フェニル-4-イソキサゾールカルボキシレート 1.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 4.40 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.85 (s, 1H) 7.36-7.50 (m, 3H) 7.68-7.80 (m, 2H)

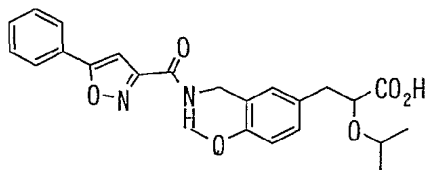
## 製造例 199b)



エチル 5-フェニル-4-イソキサゾールカルボキシレート 0.4g をエタノール 10ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 2ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 2N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、5-フェニル-3-イソキサゾールカルボン酸 0.25g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.32 (s, 1H) 7.48-7.57 (m, 3H) 7.92 (m, 2H)

実施例 199c)

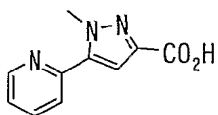


実施例 19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(5-フェニル-3-イソキサゾリル) カルボニル] アミノエチル] フェニル] プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d, J=6.5Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.5Hz, 3H) 2.90 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.56 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.61 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.15 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.36 (bs, 1H) 7.47 (m, 3H) 7.78 (m, 2H)

実施例 200

製造例 200a)

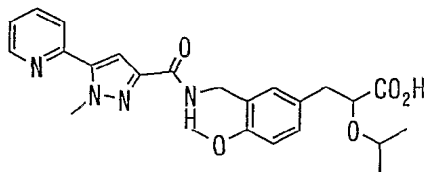


製造例 197a) b) 198 と同様の方法で 1-メチル-5-(2-ピリジル)-1H-3-ピラゾールカ

ルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 4.18 (s, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.40 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.85-7.94 (m, 2H) 8.68 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 12.75 (s, 1H)

実施例 200b)

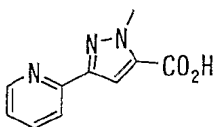


実施例 19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[[1-メチル-5-(2-ピリジル)-1H-3-ピラゾリル]カルボニルアミノ]メチル]フェニルプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 1.34 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.55 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.5$ , 7.0Hz, 1H) 4.24 (s, 3H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (m, 2H) 7.23 (m, 2H) 7.34 (bs, 1H) 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (bs, 1H) 8.70 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 201

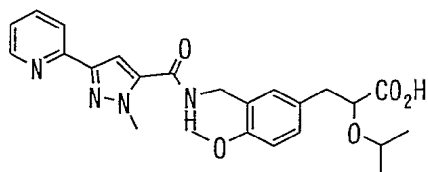
製造例 201a)



製造例 197a) -c) と同様の方法で 1-メチル-3-(2-ピリジル)-1H-5-ピラゾールカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 4.13 (s, 3H) 7.26 (s, 1H) 7.32 (dd,  $J=4.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.82 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.91 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.57 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 201b)

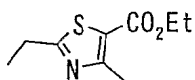


実施例 19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[[1-メチル-3-(2-ピリジル)-1H-5-ピラゾリル]カルボニルアミノ]メチル]フェニルプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 1.10 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 2.75-3.00 (m, 2H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.05 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.21 (s, 3H) 4.52 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (m, 2H) 7.15 (bs, 1H) 7.45 (bs, 1H) 7.84 (s, 1H) 8.04 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.24 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.70 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 202

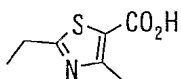
##### 製造例 202a)



エチル 2-クロロアセト酢酸 2.33ml とチオプロピオンアミド 1.5g をエタノール 30ml に溶解し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル 14:1) エチル 2-エチル-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート 0.8g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34-1.60 (m, 6H) 2.98 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 3.70 (s, 3H) 4.29 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

##### 製造例 202b)

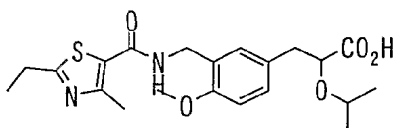


エチル 2-エチル-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート 0.8g をエタノール 10ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 2ml を加え、1 時間加熱還流した。

反応液を氷冷し、2N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-エチル-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 0.8g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.74 (s, 3H) 4.03 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例 202c)

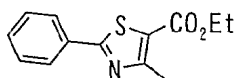


実施例 19d) e) と同様の方法により、3-[3-([2-エチル-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノエチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 1.10 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 1.30 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.56 (s, 3H) 2.82-3.01 (m, 4H) 3.51 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H) 4.04 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.48 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.31 (bs, 1H) 6.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.08 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例 203

製造例 203a)

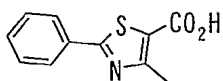


エチル 2-クロロアセト酢酸 10ml とチオベンズアミド 10g をエタノール 100ml に溶解し、4 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン:酢酸エチル 14:1) エチル 4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 17g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.78 (s, 3H) 4.35 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.45 (m, 3H) 7.95 (m, 2H)

製造例 203b)

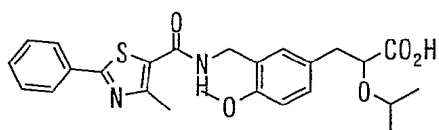




エチル 4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート 0.8g をエタノール 10ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 2ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 0.8g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.66 (s, 3H) 7.52 (m, 3H) 7.96 (m, 2H)

実施例 203c)

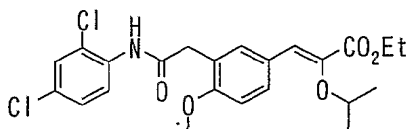


実施例 19d) e) と同様の方法により、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノエチル]フェニルプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 0.99 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 1.10 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H) 2.65 (s, 3H) 2.86 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.00 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.52 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.05 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.51 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.42 (bs, 1H) 6.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.09 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (m, 3H) 7.85 (m, 2H)

#### 実施例 204

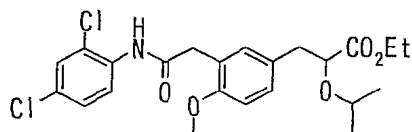
実施例 204a)



N-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(5-ホルミル-2-メトキシフェニル)アセトアミド 3.1g とエチル 2-(ジエチルホスホリル)-2-エチルアセテート 3.3g を実施例 1a) と同様の方法で処理し、2-エチル-3-(4-メトキシ-3-[2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニルノ]エチル]フェニル)-2-プロペノエート 2.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 1.35 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.75 (s, 2H) 3.94 (s, 3H) 4.27 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 4.41 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (m, 2H) 7.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.79 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.18 (bs, 1H) 8.38 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

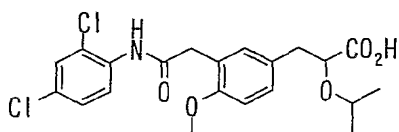
実施例 204b)



実施例 196b) と同様の方法により、2-エチル-3-(4-メトキシ-3-(2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル)フェニル)-2-プロペノエート 2g よりエチル 2-(4-メトキシ-3-(2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル)ベンジル)ブタノエート 0.3g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.88 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.85 (m, 2H) 3.43 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.65 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.94 (dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.09 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (m, 3H) 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.22 (s, 1H) 8.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 204c)



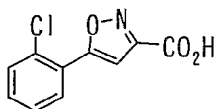
エチル 2-(4-メトキシ-3-(2-オキソ-2-[2,4-ジクロロアニリノ]エチル)ベンジル)ブタノエート 0.3g をエタノール 10ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム 1ml を加えた。反応液を 10 分間加熱還流した後、氷冷下 1N 塩酸で酸性にした。水層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する事により、2-(4-メトキシ-3-(2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル)ベンジル)ブタン酸 0.19g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.08 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.86 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.00 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.49 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.67 (s, 3H)

3. 84 (s, 3H) 4. 04 (dd, J=4. 5, 7. 0Hz, 1H) 6. 82 (d, J=8. 0Hz, 1H) 7. 12 (m, 3H) 7. 23 (d, J=8. 0Hz, 1H) 8. 20 (s, 1H) 8. 28 (d, J=8. 0Hz, 1H)

### 実施例 205

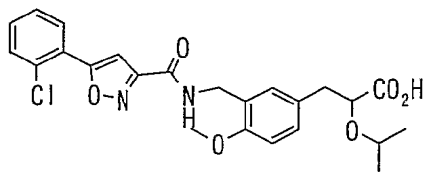
#### 製造例 205a)



製造例 199 と同様の方法により 5-(2-クロロフェニル)-4-イソキサゾールカルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7. 40 (s, 1H) 7. 43 (m, 2H) 7. 56 (m, 1H) 8. 00 (dd, J=2. 0, 8. 0Hz, 1H)

#### 実施例 205b)



実施例 19d e) と同様の方法により 3-3-[(5-(2-クロロフェニル)-3-イソキサゾール]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

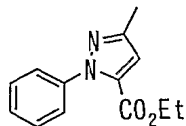
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 98 (d, J=6. 0Hz, 3H) 1. 09 (d, J=6. 0Hz, 3H) 2. 84 (dd, J=7. 0, 14. 0Hz, 1H) 3. 00 (dd, J=4. 5, 14. 0Hz, 1H) 3. 50 (sept, J=6. 0Hz, 1H) 3. 81 (s, 3H) 4. 05 (dd, J=4. 5, 7. 0Hz, 1H) 4. 46 (d, J=7. 0Hz, 2H) 6. 76 (d, J=8. 0Hz, 1H) 7. 08 (dd, J=2. 0, 8. 0Hz, 1H) 7. 16 (d, J=2. 0Hz, 1H) 7. 29-7. 35 (m, 2H) 7. 46 (dd, J=4. 0, 7. 5Hz, 1H) 7. 85 (dd, J=4. 0, 7. 5Hz, 1H)

### 実施例 206

#### 製造例 206a)

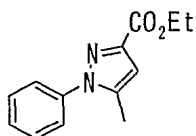
エチル 2, 4-ジオキソバレレート 2ml とフェニルヒドラジン 1. 2g を酢酸 20ml に溶解し、100℃で 2 時間攪拌した。酢酸を減圧留去した後残渣に酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した

後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル 14:1 でエチル 3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート 0.37g、ヘキサン:酢酸エチル 9:1 でエチル 5-メチル-1-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート 0.46g を得た。



エチル 3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート

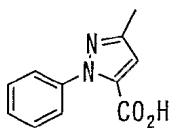
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.35 (s, 3H) 4.22 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (s, 1H) 7.42 (m, 5H)



エチル 5-メチル-1-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.34 (s, 3H) 4.41 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 6.74 (s, 1H) 7.40-7.50 (m, 5H)

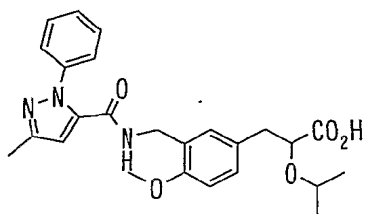
製造例 206b)



エチル 3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボキシレート 0.37g をエタノール 10ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 1ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾールカルボン酸 0.26g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (s, 3H) 6.87 (s, 1H) 7.40 (m, 5H)

実施例 206

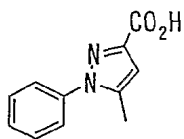


実施例 19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((3-メチル-1-フェニル-1H-5-ピラゾリル) カルボニル) アミノエチル) フェニル] プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.09 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.62 (s, 3H) 2.84 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.96 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.64 (s, 3H) 4.03 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.38 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.23 (bs, 1H) 6.67 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.05-7.08 (m, 2H) 7.24-7.32 (m, 5H)

#### 実施例 207

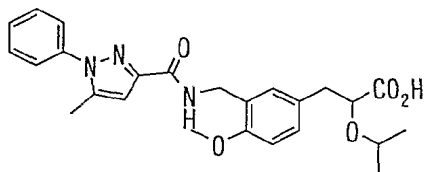
製造例 207a)



製造例 206b) と同様の方法により 5-メチル-1-フェニル-1H-3-ピラゾールカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (s, 3H) 6.79 (s, 1H) 7.42-7.52 (m, 5H)

実施例 207b)

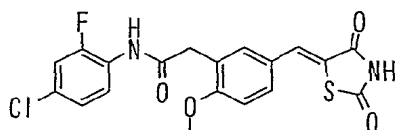


実施例 19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-((5-メチル-1-フェニル-1H-3-ピラゾリル) カルボニル) アミノエチル) フェニル] プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.09 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.60 (s, 3H) 2.82 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.97 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.47 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.76 (s, 3H) 4.01 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.51 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.67 (s, 1H) 6.71 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.04 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.27 (bs, 1H) 7.35–7.38 (m, 3H) 7.41–7.46 (m, 2H)

### 実施例 208

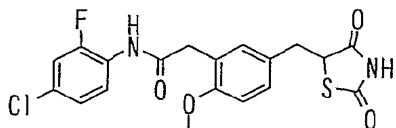
#### 実施例 208a)



実施例 28a) -c) と同様の方法により、N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-クロロベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.74 (s, 2H) 3.85 (s, 3H) 7.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.44 (bs, 1H) 7.50 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.66 (s, 1H) 7.90 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 9.98 (s, 1H)

#### 実施例 208b)



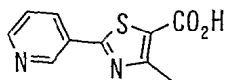
N1-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イリデン)メチル]-2-メトキシベンジル]-2-フルオロ-4-クロロベンズアミド 0.3g をメタノール 20ml に溶解し、20mg のヨウ素を加えた。反応液を加熱還流しながらマグネシウム 400mg を 10 分おきに 10 回に分けて加えた。反応液を氷冷し、2N 塩酸で酸性にした後ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、結晶を濾過することにより N1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2-メトキシ-5-[(2-メチレン-4-オキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]フェニルアセトアミド 80mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.99 (dd,  $J=10.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.27 (m, 1H) 3.65 (s, 2H) 3.73 (s,

3H) 4.81 (m, 1H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.08-7.11 (m, 2H) 7.22 (m, 1H) 7.47 (m, 1H)  
7.89 (m, 1H) 9.84 (s, 1H)

### 実施例 209

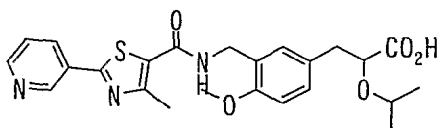
#### 製造例 209a)



製造例 203 と同様の方法により 4-メチル-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.67 (s, 3H) 7.54 (dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H) 8.31 (d, J=8.0Hz, 1H)  
8.70 (d, J=4.0Hz, 1H) 9.51 (s, 1H)

#### 実施例 209b)

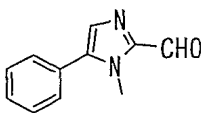


実施例 19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[4-メチル-2-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ]メチル]フェニルプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.01 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.11 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.66 (s, 3H) 2.87 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 2.99 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.55 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.06 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.52 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.59 (bs, 1H) 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.09-7.26 (m, 2H) 7.40 (m, 1H) 7.60 (m, 1H) 8.56 (d, J=7.0Hz, 1H)

### 実施例 210

#### 製造例 210a)

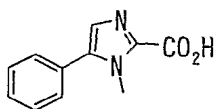


1-メチル-3-フェニルイミダゾール 3.7g をテトラヒドロフランに溶解し、-50℃で冷却下 n-ブチルリチウム (1.5mol/l ヘキサン溶液) 18.7ml を滴下した。反応温度

を-20℃まで上昇させた後再び-50℃に冷却した。N,N-ジメチルホルムアミド 3.6ml を加えた後冷却装置をはずし、反応温度を室温まで上昇させた。反応液に塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)、1-メチル-5-フェニル-1H-2-イミダゾールカルボキシアリド 1.9g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.98 (s, 3H) 7.28 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.40 (t, J=8.0Hz, 2H) 8.82 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.10 (s, 1H) 9.75 (s, 1H)

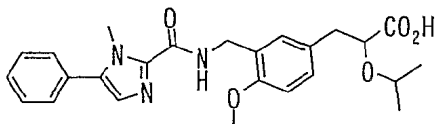
製造例 210b)



1-メチル-5-フェニル-1H-2-イミダゾールカルボキシアリド 1 g を 15ml のジメチルスルホキシドに溶解し、リン酸水素カリウム (1mol/l) 3ml を加えた。亜塩素酸ナトリウム 1.5g の水溶液を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:4→酢酸エチル:メタノール=3:1)、1-メチル-5-フェニル-1H-2-イミダゾールカルボン酸 90mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.00 (s, 3H) 7.26 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.42 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.75 (s, 1H) 8.82 (d, J=8.0Hz, 2H)

実施例 210c)

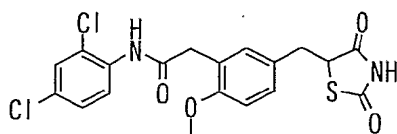


実施例 19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-5-フェニル-1H-2-イミダゾリル) カルボニル] アミノエチル] フェニル] プロパン酸を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.84 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 2.97 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.48 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.02 (m, 1H) 4.03 (s, 3H) 4.52 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.91 (s, 1H) 7.06 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.16 (m, 2H) 7.21 (m, 1H) 7.31 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H) 7.68 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H)

### 実施例 211

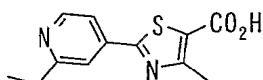


実施例 28a) -c), 208a), b) と同様の方法により、N1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(2-メトキシ-5-[(2-メチレン-4-オキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]フェニル)アセトアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.00 (dd,  $J=10.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.32 (m, 1H) 3.65 (s, 2H) 3.76 (s, 3H) 4.82 (dd,  $J=4.5$ , 10.0Hz, 1H) 6.93 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (m, 2H) 7.38 (dd,  $J=2.5$ , 8.0Hz, 1H) 7.64 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 9.42 (s, 1H)

### 実施例 212

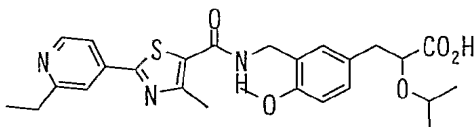
#### 製造例 212a)



製造例 203 と同様の方法により 2-(2-エチル-4-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.23 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.69 (s, 3H) 2.83 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.70 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.78 (s, 1H) 8.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 212b)



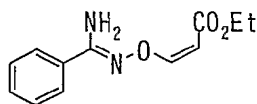
実施例 19d) e) と同様の方法により 3-3'-[([2-(2-エチル-4-ピリジル)-4-メチル-

1, 3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.18 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.37 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H) 2.72 (s, 3H) 2.94 (m, 3H) 3.06 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.61 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.55 (bs, 1H) 6.84 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H) 7.18 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (s, 1H) 7.63 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 8.62 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例 213

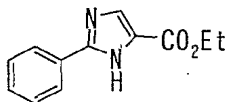
製造例 213a)



ベンズアミドキシム 6.7g とエチルプロピオレート 5ml をメタノールに溶解し、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン:酢酸エチル=10:1)、エチル (Z)-3-([ (Z)-1-アミノ-1-フェニルメチリデン]アミノオキシ)-2-プロペノエート 4.5g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 4.17 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 4.90 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 5.25 (bs, 2H) 7.38 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.40-7.50 (m, 3H) 7.65 (m, 2H)

製造例 213b)



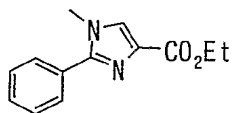
(Z)-3-([ (Z)-1-アミノ-1-フェニルメチリデン]アミノオキシ)-2-プロペノエート 4.5g をジフェニルエーテル 30ml に溶解し、 $200^\circ\text{C}$  で 5 時間加熱した。反応混合物にヘキサンを加え、固体を濾過した。その固体を残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しヘキサン:酢酸エチル=1:1→ジクロロメタン:メタノール=50:1)、エチル 2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート 3.5g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 4.38 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.43 (m, 3H)

7.78 (s, 1H) 7.90 (m, 2H)

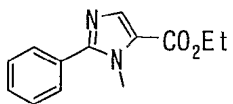
製造例 213c)

エチル 2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート 3.5g を N, N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム 0.71g を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を再び氷冷し、ヨウ化メチル 1.5ml を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応液に水、塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン:酢酸エチル=8:1 でエチル 1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾールカルボキシレート 0.6g を、ヘキサン:酢酸エチル=1:1 でエチル 1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート 2.2g を得た。



エチル 1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾールカルボキシレート

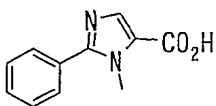
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.94 (s, 3H) 4.34 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.46 (m, 3H) 7.60 (m, 2H) 7.83 (s, 1H)



エチル 1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.77 (s, 3H) 4.39 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.45 (m, 3H) 7.64 (m, 2H) 7.68 (s, 1H)

製造例 213d)

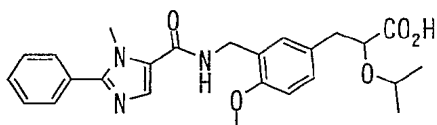


エチル 1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボキシレート 2.2g をエタ

ノール 20ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 2ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N 塩酸で中和した後酢酸エチル、テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾールカルボン酸 1.1g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (s, 3H) 7.52 (m, 3H) 7.71 (m, 2H) 8.06 (s, 1H)

実施例 213e)

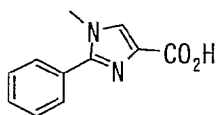


実施例 19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-2-フェニル-1H-5-イミダゾリル) カルボニル] アミノエチル) フェニル] プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.66 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 2.79 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.41 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.76 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 3.91 (dd,  $J=4.5$ , 7.0Hz, 1H) 4.37 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.87 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.05-7.08 (m, 2H) 7.46-7.53 (m, 3H) 7.72 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.82 (s, 1H) 8.13 (bs, 1H)

#### 実施例 214

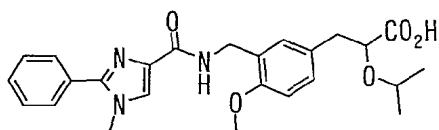
製造例 214a)



エチル 1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾールカルボキシレート 0.6g をエタノール 10ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 1ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N 塩酸で中和した後酢酸エチル、テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾールカルボン酸 0.5g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (s, 3H) 7.52 (m, 3H) 7.68 (m, 2H) 7.83 (s, 1H)

実施例 214b)

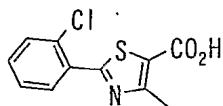


実施例 19d) e) と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-2-フェニル-1H-4-イミダゾリル) カルボニル] アミノエチル) フェニル] プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 0.99 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.70 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 2.84 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.44 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 3.96 (dd,  $J=4.5$ , 7.0Hz, 1H) 4.40 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (m, 2H) 7.56-7.64 (m, 3H) 7.70-7.76 (m, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.97 (bs, 1H)

#### 実施例 215

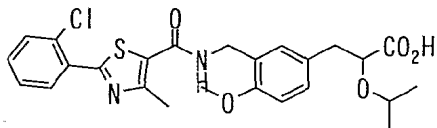
##### 製造例 215a)



製造例 203 と同様の方法で 2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.68 (s, 3H) 7.48-7.55 (m, 2H) 7.65 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.24 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 13.50 (bs, 1H)

##### 実施例 215b)



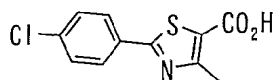
実施例 38 と同様の方法により 3-3-[[2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル] カルボニルアミノ] メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.74 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.07 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s,

3H), 4.13 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)  
 7.16 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.35-7.38 (m, 2H) 7.48-7.51 (m,  
 1H) 8.23-8.26 (m, 1H)

### 実施例 216

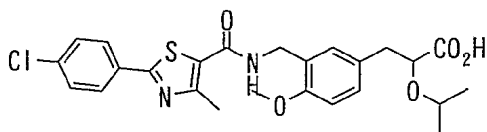
#### 製造例 216a)



製造例 203 と同様の方法で 2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.66 (s, 3H) 7.56 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例 216b)

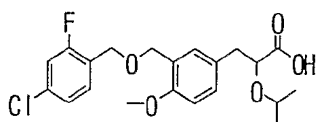


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[[2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.70 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.90 (s, 3H) 4.13 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.52 (bs, 1H) 6.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.41 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H) 7.86 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H)

### 実施例 217

#### 製造例 217a)

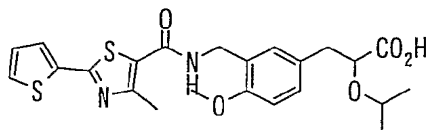


製造例 203 と同様の方法で 4-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-カルボ

ン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.60 (s, 3H) 7.08 (dd,  $J=4.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H) 13.38 (bs, 1H)

実施例 217b)

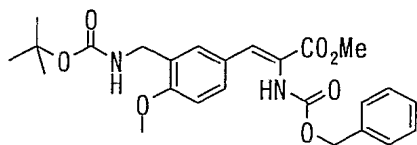


実施例 38 と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[4-メチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ]メチル]フェニルプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.67 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.11 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.57 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.49 (bs, 1H) 6.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=4.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.43 (dd,  $J=1.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (dd,  $J=1.0, 4.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 218

製造例 218a)

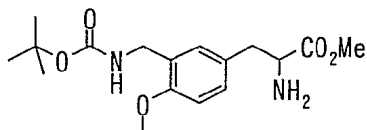


(±)-Z- $\alpha$ -ホスホノグリシントリメチルエステル 20.6g をジクロロメタン 200ml に溶解し、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン 8.9ml を加えた。反応液を室温で 15 分間攪拌した後 tert-ブチル-N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバメートをジクロロメタン 50ml に溶解して加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)、メチル (Z)-2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ-3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフ

エニル)-2-プロペノエート 21g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H) 3.80 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.25 (s, 2H) 4.90 (bs, 1H)  
5.13 (s, 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.35 (m, 5H) 7.42 (m, 1H) 7.49 (m, 1H)

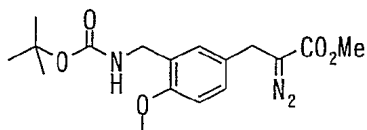
製造例 218b)



メチル (Z)-2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ-3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロペノエート 5g をメタノールに溶解し、10%パラジウム炭素 0.7g を加え、水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって(酢酸エチル) メチル 2-アミノ-3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)プロパノエート 3.4g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (s, 9H) 2.80 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.69 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.72 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.27 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 5.00 (bs, 1H) 6.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (m, 2H)

製造例 218c)

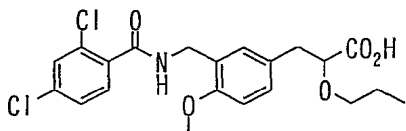


メチル 2-アミノ-3-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)プロパノエート 3.4g をクロロホルム 30ml に溶解し、酢酸 1.7ml と亜硝酸イソアミル 1.35ml を加え、60℃で 20 分間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)、1-[1-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシベンジル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]-1-ジアジン-1 イウム 2.5g を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (s, 9H) 3.78 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.27 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)  
5.00 (bs, 1H) 6.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (m, 2H)

実施例 218d)

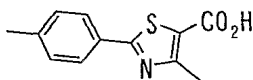


1-[1-(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-メトキシベンジル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]-1-ジアジン-1 イウム 2g を n-プロパノール 30ml に溶解し、酢酸ロジウム (II) 25mg を加えた。室温で 1 時間攪拌した後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した (ヘキサン:酢酸エチル=9:1)。得られたものを実施例 38 と同様の方法で処理することにより、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.87 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.58 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 2.97 (dd,  $J=7.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.09 (dd,  $J=4.5$ , 14.0Hz, 1H) 3.38 (m, 1H) 3.52 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.07 (dd,  $J=4.5$ , 7.0Hz, 1H) 4.60 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (m, 2H) 7.16 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.30 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.40 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.65 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 219

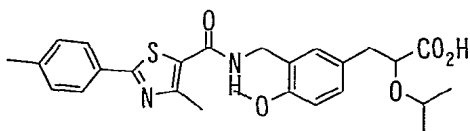
製造例 219a)



製造例 203 と同様の方法で 2-(4-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.40 (s, 3H) 2.77 (s, 3H) 7.25 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例 219b)

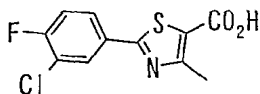


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(4-メチルフエニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.40 (s, 3H) 2.70 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.13 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.49 (bs, 1H) 6.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例 220

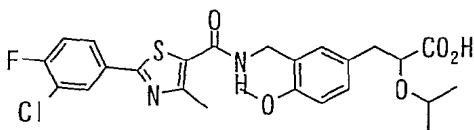
##### 製造例 220a)



製造例 203 と同様の方法で 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80 (s, 3H) 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.84 (m, 1H) 8.09 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H)

##### 実施例 220b)



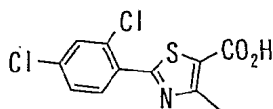
実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(3-クロロ 4-フルオロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.18 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.70 (s, 3H) 2.94 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.61 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s,

3H) 4.13 (dd, J=4.5, 7.0 Hz, 1H) 4.58 (d, J=7.0 Hz, 2H) 6.52 (bs, 1H) 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.17 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H) 7.21–7.23 (m, 2H) 7.76–7.80 (m, 1H) 8.02 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H)

### 实施例 221

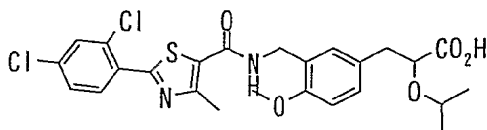
製造例 221a)



製造例 203 と同様の方法で 2-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.67 (s, 3H) 7.60 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.86 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.28 (d, J= 8.0Hz, 1H)

实施例 221b)

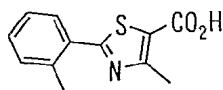


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[ (2-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニルアミノ) メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.72 (s, 3H) 2.94 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H) 3.07 (dd, J=4.5, 14.0Hz, 1H) 3.60 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 4.13 (dd, J=4.5, 7.0Hz, 1H) 4.59 (d, J=7.0Hz, 2H) 6.52 (bs, 1H) 6.84 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.17 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.36 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.51 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.24 (d, J=8.0Hz, 1H)

### 实施例 222

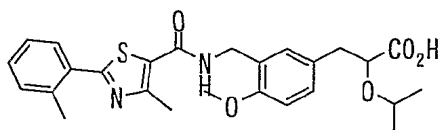
製造例 222a)



製造例 203 と同様の方法で 2-(2-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.61 (s, 3H) 2.82 (s, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H) 7.37 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 222b)

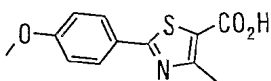


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(2-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.57 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 2.94 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.51 (bs, 1H) 6.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26-7.38 (m, 3H) 7.70 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 223

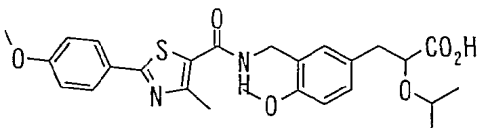
製造例 223a)



製造例 203 と同様の方法で 2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.63 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例 223b)

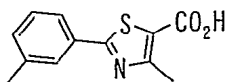


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[[2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.69 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.49 (bs, 1H) 6.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.17 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.86 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例 224

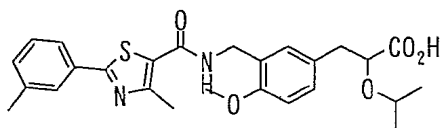
##### 製造例 224a)



製造例 203 と同様の方法で 2-(3-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.42 (s, 3H) 2.81 (s, 3H) 7.32 (m, 2H) 7.76 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.82 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

##### 実施例 224b)

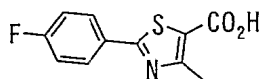


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[[2-(3-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.17 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.41 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 2.93 (dd,  $J=7.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.5, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.60 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.5, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 6.49 (bs, 1H) 6.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.25-7.34 (m, 2H) 7.70 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.76 (bs, 1H)

実施例 225

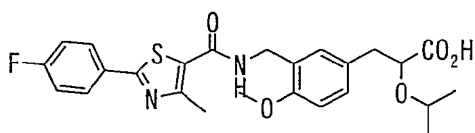
## 製造例 225a)



製造例 203 と同様の方法で 2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.85 (s, 3H) 7.16 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.87 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 225b)

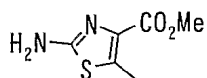


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$\text{MSm/e}$  (ESI) ( $\text{MH}^+$ ) 487

実施例 226

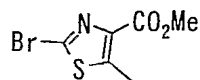
## 製造例 226a)



ジクロロ酢酸メチル 20g とアセトアルデヒド 8g を無水ジエチルエーテル 50ml に溶解し、氷冷下 28%ナトリウムメチラート 25g を滴下した。反応液を氷冷下で 2 時間攪拌した後水、飽和食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール 60ml に溶解し、チオ尿素 8.5g を加え、4 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水、アンモニア水を加えて pH9 にして、ジクロロメタンを加え抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン:酢酸エチル=4:1→1:1)、メチル 2-アミノ-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート 2.8g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.61 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 5.02 (bs, 2H)

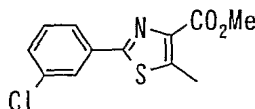
製造例 226b)



メチル 2-アミノ-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート 2.8g をメタノール 30ml と臭化水素酸 7ml に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 1.2g の水溶液を滴下した。反応液を 30 分間氷冷下撹拌したのち、あらかじめ 60℃ に加熱しておいた臭化第一銅 1.3g の臭化水素酸 7ml 溶液中に加え、60℃ で 1 時間撹拌した。反応液を氷冷し、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することによりメチル 2-ブromo-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート 0.47g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.74 (s, 3H) 3.93 (s, 3H)

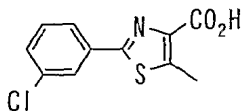
製造例 226c)



メチル 2-ブromo-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート 0.3g と 3-クロロフェニルボロン酸 0.2g をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.15g と炭酸カリウム 0.7g を加えた。反応液を窒素雰囲気下 4 時間加熱還流した。反応液を冷却し、セライト濾過した後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 2-(3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート 0.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.83 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 7.38 (m, 2H) 7.77 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.94 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

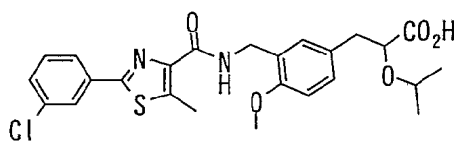
製造例 226d)



メチル 2-(3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシレート 0.2g をメタノール 10ml に溶解し、5N 水酸化ナトリウム溶液 1ml を加え、1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2N 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-(3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 0.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.73 (s, 3H) 7.55 (m, 2H) 7.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 226e)

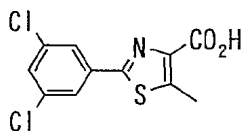


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(3-メチルフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$\text{MSm/e (ESI)}$  503 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 227

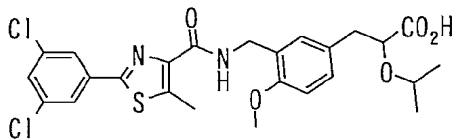
製造例 227a)



製造例 226 と同様の方法により 2-(3-5-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.74 (s, 3H) 8.75 (s, 1H) 8.90 (s, 2H)

実施例 227b)



実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(3-5-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3-

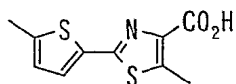


チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 537 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 228

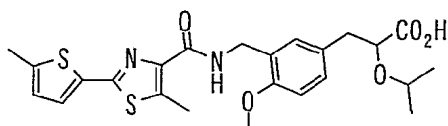
製造例 228a)



製造例 226 と同様の方法により 5-メチル-2-(5-メチル-2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.53 (s, 3H) 2.81 (s, 3H) 6.74 (d, J=5.0Hz, 1H) 7.28 (d, J=5.0Hz, 1H)

実施例 228b)

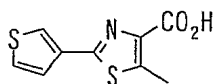


実施例 38 と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[5-メチル-2-(5-メチル-2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ)メチル]フェニルプロパン酸を得た。

MSm/e (ESI) 489 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 229

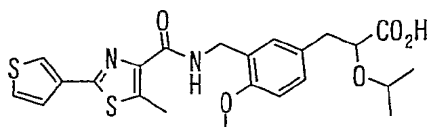
製造例 229a)



製造例 226 と同様の方法により 5-メチル-2-(3-チエニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.84 (s, 3H) 7.41 (dd, J=1.0, 5.0Hz, 1H) 7.50 (d, J=1.0Hz, 1H) 7.81 (d, J=5.0Hz, 1H)

実施例 229b)

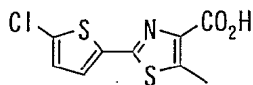


実施例 38 と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[[5-メチル-2-(3-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]フェニルプロパン酸を得た。

MSm/e (ESI) 475 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 230

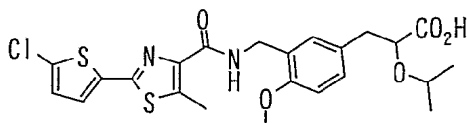
製造例 230a)



製造例 226 と同様の方法により 2-(5-クロロ-2-チエニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.83 (s, 3H) 6.92 (d, J=5.0Hz, 1H) 7.24 (d, J=5.0Hz, 1H)

実施例 230b)

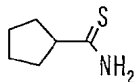


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[[[2-(5-クロロ-2-チエニル)-5-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 509 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 231

製造例 231a)

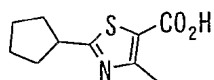


1-シクロペンタンカルボキサミド 2g をテトラヒドロフランに溶解し、ローソン試薬 4.3g を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-シクロペンタンカルボチオアミド 1.8g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.64 (m, 2H) 1.78-1.94 (m, 4H) 2.00 (m, 2H) 2.95 (qui,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.86 (bs, 1H) 7.50 (bs, 1H)

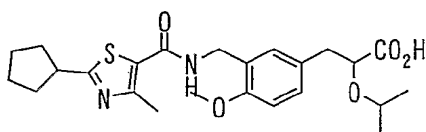
製造例 231b)



エチル 2-クロロアセト酢酸と 1-シクロペンタンカルボチオアミドを原料として製造例 203 と同様の方法で処理することにより 2-シクロペンチル-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.70-1.88 (m, 6H) 2.20 (m, 2H) 2.72 (s, 3H) 3.42 (qui,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 231c)

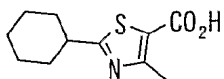


実施例 38 と同様の方法により 3-[3-[(2-シクロペンチル-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシシプロパン酸を得た。

$\text{MSm/e}$  (ESI) 461 ( $\text{MH}^+$ )

## 実施例 232

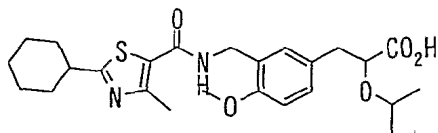
製造例 232a)



製造例 231 と同様の方法により 2-シクロヘキシル-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25-1.55 (m, 5H) 1.75 (m, 1H) 1.86 (m, 2H) 2.13 (m, 2H) 2.72 (s, 3H) 2.96 (qui,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 232b)

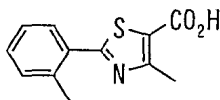


実施例 38 と同様の方法により 3-[3-[(2-シクロヘキシル-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシシプロパン酸を得た。

MSm/e (ESI) (MH<sup>+</sup>) 475

### 実施例 233

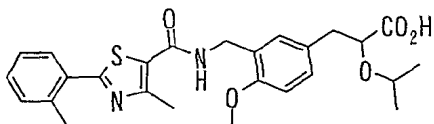
#### 製造例 233a)



製造例 231 と同様の方法により 2-(2-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.61 (s, 3H) 2.82 (s, 3H) 7.30 (m, 2H) 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

#### 実施例 233b)

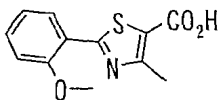


実施例 38 と同様の方法により 3-[3-[(2-(2-メチルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 234

#### 製造例 234a)

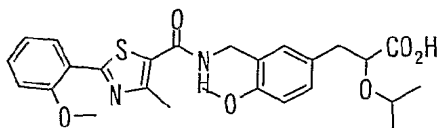


製造例 231 と同様の方法により 2-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール

ル-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.66 (s, 3H) 4.02 (s, 3H) 7.10 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.25 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.55 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 234b)

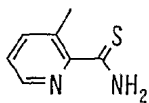


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 498 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 235

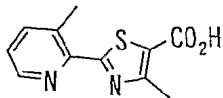
製造例 235a)



2-シアノ-3-メチルピリジン 2g をピリジン 30ml、トリエチルアミン 12ml に溶解し、硫化水素ガスを 2 時間バブリングした。反応液を封管中 50℃ で 2 時間攪拌した後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、3-メチル-2-ピリジンカルボチオアミド 2.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.76 (s, 3H) 7.28 (m, 1H) 7.62 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.37 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)

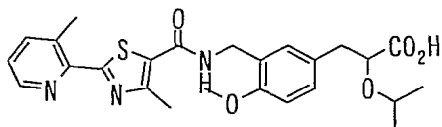
製造例 235b)



エチル 2-クロロアセト酢酸と 3-メチル-2-ピリジンカルボチオアミドを原料として製造例 203 と同様の方法で処理することにより 4-メチル-2-(3-メチル-2-ピリジル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.66 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 7.42 (dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.44 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 235c)

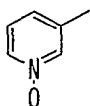


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(3-メチル-2-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸 を得た。

MSm/e (ESI) 484 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 236

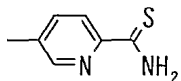
製造例 236a)



3-ピコリン 2g をジクロロメタン 30ml に溶解し、m-クロロ過安息香酸 5.6g を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(酢酸エチル:メタノール =4:1)、3-ピリジン N-オキシド 2.4g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (s, 3H) 7.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.07 (m, 2H)

製造例 236b)

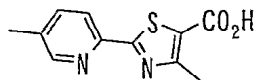


3-ピリジン N-オキシド 2.4g をアセトニトリル 30ml に溶解し、トリメチルシリルシアニド 3.5ml とジメチルカルバモイルクロリド 2.4ml を加え、2 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーで精製した(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。成績体を製造例 235a) に従って処理し、5-メチル-2-ピリジンカルボチオアミド 0.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41 (s, 3H) 7.63 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.34 (bs, 1H) 8.60 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

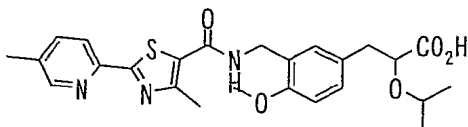
製造例 236c)



2-クロロアセト酢酸と 5-メチル-2-ピリジンカルボチオアミドを原料として製造例 203 と同様の方法で処理することにより 2-(5-エチル-2-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.35 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 7.78 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.02 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.48 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 236d)

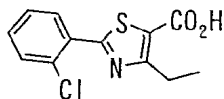


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(5-メチル-2-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸 を得た。

$\text{MSm/e}$  (ESI) 484 ( $\text{MH}^+$ )

### 実施例 237

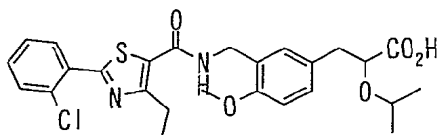
製造例 237a)



製造例 203 と同様の方法により 2-(2-クロロフェニル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.24 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.40 (m, 2H) 7.52 (m, 1H) 8.35 (m, 1H)

実施例 237b)

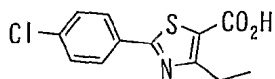


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 517 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 238

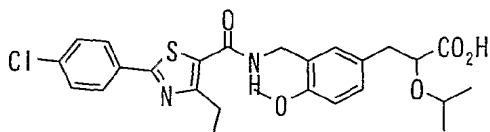
製造例 238a)



製造例 203 と同様の方法により 2-(4-クロロフェニル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.23 (t, J=8.0Hz, 3H) 3.08 (q, H=8.0Hz, 2H) 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.00 (d, J=8.0Hz, 2H)

実施例 238b)

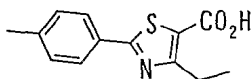


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(4-クロロフェニル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 517 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 239

製造例 239a)



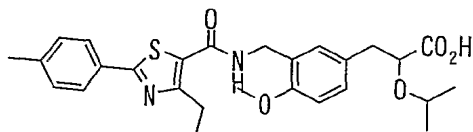
製造例 203 と同様の方法により 2-(4-メチルフェニル)-4-エチル-1,3-チアゾール



-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.23 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.35 (s, 3H) 3.07 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.86 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

実施例 239b)

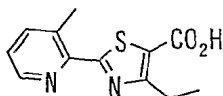


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(4-メチルフェニル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

$\text{MSm/e (ESI)}$  497 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 240

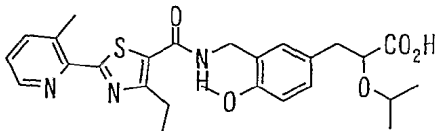
製造例 240a)



製造例 235 と同様の方法により 4-エチル-2-(3-メチル-2-ピリジル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.27 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.74 (s, 3H) 3.10 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.42 (dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.48 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 240b)

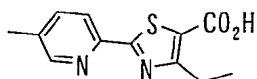


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(3-メチル-2-ピリジル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$\text{MSm/e (ESI)}$  498 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 241

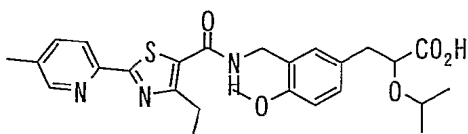
## 製造例 241a)



製造例 236a-c) と同様の方法により 2-(5-メチル-2-ピリジル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.24 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 2.35 (s, 3H) 3.09 (q,  $H=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.49 (s, 1H)

## 実施例 241b)

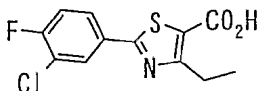


実施例 38 と同様の方法により 3-3-([(2-(5-メチル-2-ピリジル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$\text{MSm/e (ESI)}$  498 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 242

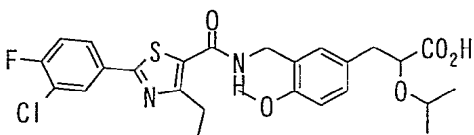
## 製造例 242a)



製造例 203 と同様の方法により 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 3.20 (q,  $H=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.21 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.83 (m, 1H) 8.10 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 242b)

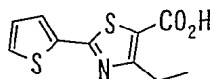


実施例 38 と同様の方法により 3-3-[(2-(3-クロロ 4-フルオロフェニル)-4-エチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ)メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシカルボン酸を得た。

MSm/e (ESI) 535 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 243

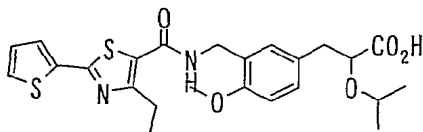
##### 製造例 243a)



製造例 203 と同様の方法で 4-エチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.33 (t, J=8.0Hz, 3H) 3.18 (q, H=8.0Hz, 2H) 7.10 (dd, J=4.0, 5.0Hz, 1H) 7.47 (d, J=4.0Hz, 1H) 7.60 (d, J=5.0Hz, 1H)

##### 実施例 243b)

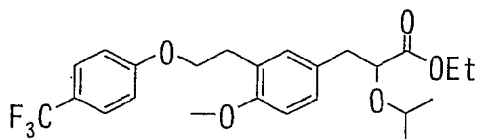


実施例 38 と同様の方法により 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(4-エチル-2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ)メチル]フェニルプロパン酸を得た。

MSm/e (ESI) 489 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 244

##### 実施例 244a)

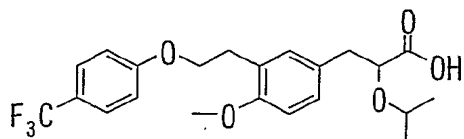


4-メトキシ-3-(2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル)ベンズアルデヒドを用いて、製造例 1a) に続き、製造例 1b) と同様の方法により、エチル 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチルフェ

ニル) プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.79 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.08 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.15-4.20 (m, 4H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 7.09 (s, 1H) 7.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

実施例 244b)

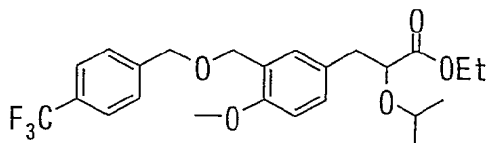


エチル 2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチルフェニル)プロパノエートを実施例 1e) と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチルフェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.89 (dd,  $J=7.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.09 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.17 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 7.09 (s, 1H) 7.09 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.52 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例 245

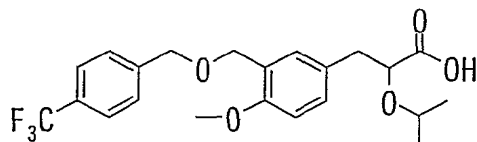
実施例 245a)



4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル)ベンズアルデヒドを用いて、製造例 1a) に続き、製造例 1b) と同様の方法で、エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシメチル)フェニル]プロパノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.79 (dd,  $J=8.4$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.95 (dd,  $J=4.8$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=4.8$ ,  $8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.15–4.20 (m, 2H) 4.58 (s, 2H) 4.64 (s, 2H) 6.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.4$ ,  $8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.28 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.49 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.60 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

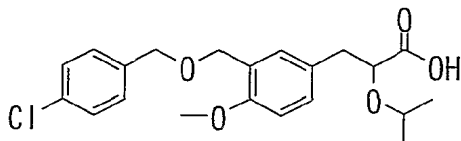
実施例 245b)



エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシメチル)フェニル]プロパノエートを実施例 1e) と同様に処理し、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシメチル)フェニル]プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.6$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.09 (dd,  $J=4.0$ ,  $14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.0$ ,  $7.6\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (s, 2H) 4.64 (s, 2H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.4$ ,  $8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.28 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.50 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) 7.60 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

実施例 246



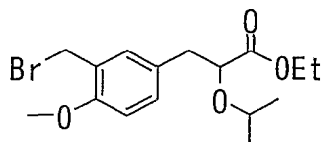
水素化ナトリウム 40mg をテトラヒドロフラン 2ml に溶解し、氷冷下エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 0.51g のテトラヒドロフラン溶液 (1ml) および 4-クロロベンジルブロミド 0.25mg をこの順に加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘ

キサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より 0.19g を得た。得られた 0.19g を実施例 1e) と同様に処理し、3-(3-[(4-クロロメチル) オキシ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸 0.17 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=7.6$ , 14.0Hz, 1H) 3.09 (dd,  $J=4.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.12 (dd,  $J=4.0$ , 7.6Hz, 1H) 4.59 (s, 2H) 4.60 (s, 2H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.4$ , 8.0Hz, 1H) 7.27 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.32 (s, 4H)

#### 実施例 247

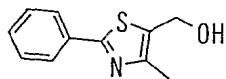
##### 製造例 247a)



エチル 3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 2.2g をジメトキシエタン 15ml に溶解し、氷冷下で三臭化リン 1.2ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画よりエチル 3-[3-(ブロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 2.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.88 (dd,  $J=8.4$ , 14.0Hz, 1H) 2.95 (dd,  $J=5.2$ , 14.0Hz, 1H) 3.50 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.00 (dd,  $J=5.2$ , 8.4Hz, 1H) 4.11-4.21 (m, 2H) 4.53 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.79 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (s, 1H)

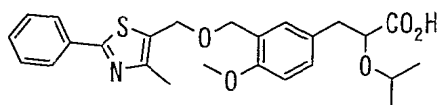
##### 製造例 247b)



水素化リチウムアルミニウム 87mg をテトラヒドロフラン 7.5ml に溶解し、氷冷下 0.50g のエチル 5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレートの特

トラヒドロフラン溶液 (2.5ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水および 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メタノール 0.42g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (s, 3H) 4.82 (s, 2H) 7.50-7.53 (m, 3H) 7.88-7.91 (m, 2H)  
実施例 247c)

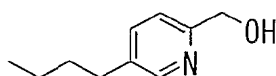


水素化ナトリウム 24mg をテトラヒドロフラン 2ml に溶解し、氷冷下 3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 0.19g のテトラヒドロフラン溶液 (1ml) および (4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メタノール 0.12mg のテトラヒドロフラン溶液 (1ml) をこの順に加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 2ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した後、逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メトキシ]メチルフェニル)プロパン酸 0.13g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 454 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 248

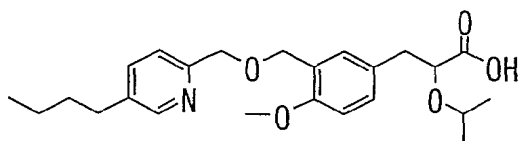
##### 製造例 248a)



フサル酸を用い、製造例 247b) と同様の方法で、(5-ブチル-2-ピリジル) メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) 1.31-1.40 (m, 2H) 1.56-1.65 (m, 2H) 2.63

(t, J=8.0Hz, 2H) 4.73 (s, 2H) 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.39 (s, 1H)  
 実施例 248b)

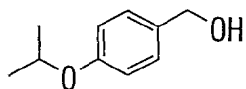


(5-ブチル-2-ピリジル) メタノールおよび 3-[3-(ブロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247) と同様の方法で、3-(3-[(5-ブチル-2-ピリジル) メトキシ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 416 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 249

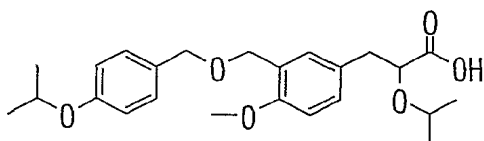
##### 製造例 249a)



4-イソプロポキシ安息香酸を用い、製造例 247b) と同様の方法で、(4-イソプロポキシフェニル) メタノールを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (d, J=6.4Hz, 6H) 4.55 (sept, J=6.4Hz, 1H) 4.62 (s, 2H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.22 (d, J=8.8Hz, 2H)

##### 実施例 249b)



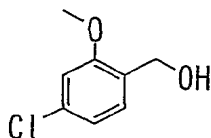
(4-イソプロポキシフェニル) メタノールおよび 3-[3-(ブロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(3-[(4-イソプロポキシベンジル) オキシ] メチル-4-メトキシ) プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 250



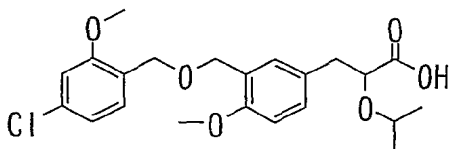
## 製造例 250a)



4-クロロ-2-メトキシ安息香酸を用い、製造例 247b) と同様の方法で、(4-クロロ-2-メトキシフェニル) メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.83 (s, 3H) 4.62 (s, 2H) 6.85 (s, 1H) 6.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 250b)

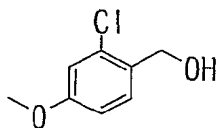


(4-クロロ-2-メトキシフェニル) メタノールおよび 3-[3-(ブロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247) と同様の方法で、3-(3-[(4-クロロ-2-メトキシベンジル) オキシ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 251

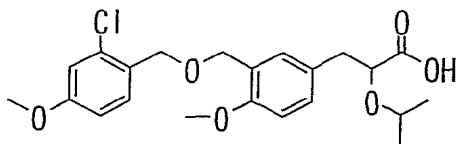
## 製造例 251a)



2-クロロ-4-メトキシ安息香酸を用い、製造例 247b) と同様の方法で、(2-クロロ-4-メトキシフェニル) メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.80 (s, 3H) 4.70 (s, 2H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (s, 1H) 7.37 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 251b)

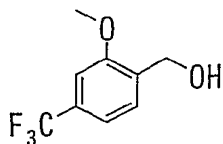


(2-クロロ-4-メトキシフェニル) メタノールおよび 3-[3-(ブロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247) と同様の方法で、3-[3-[(2-クロロ-4-メトキシベンジル) オキシ] メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MH^+$ )

### 実施例 252

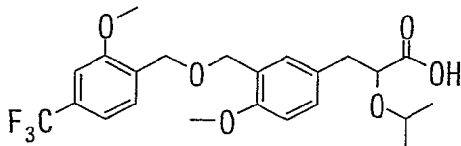
#### 製造例 252a)



2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル) 安息香酸を用い、製造例 247b) と同様の方法で、[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メタノールを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.92 (s, 3H) 4.72 (s, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.22 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H) 7.42 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H)

#### 実施例 252b)

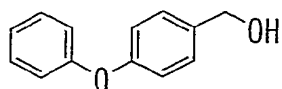


(2-クロロ-4-メトキシフェニル) メタノールおよび 3-[3-(ブロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247) と同様の方法で、3-[3-[(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 457 ( $MH^+$ )

### 実施例 253

#### 製造例 253a)

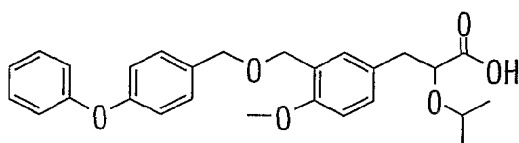


4-フェノキシ安息香酸を用い、製造例 247b) と同様の方法で、(4-フェノキシフェニル)

メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.72 (s, 2H) 7.00-7.02 (m, 4H) 7.12 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.30-7.38 (m, 4H)

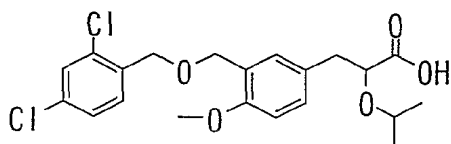
実施例 253b)



(4-フェノキシフェニル) メタノールおよび 3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(4-フェノキシベンジル) オキシ] メチルフェニル) プロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $\text{MH}^+$ )

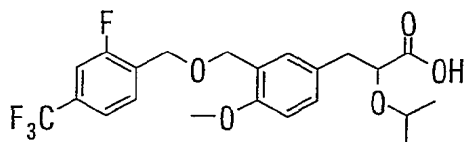
実施例 254



2, 4-ジクロロベンジルアルコールおよび 3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247) と同様の方法で、3-(3-[(2, 4-ジクロロベンジル) オキシ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 427 ( $\text{MH}^+$ )

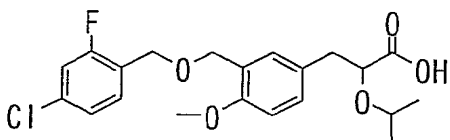
実施例 255



2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247)と同様の方法で、3-[3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 445 (MH<sup>+</sup>)

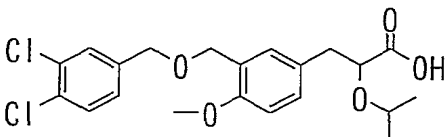
#### 実施例 256



4-クロロ-2-フルオロベンジルアルコールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247)と同様の方法で、3-[3-([4-クロロ-2-フルオロベンジル]オキシ)メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 411 (MH<sup>+</sup>)

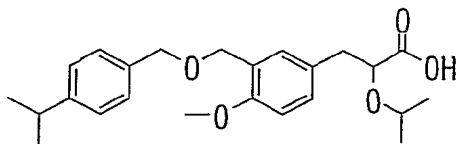
#### 実施例 257



3, 4-ジクロロベンジルアルコールおよび3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247)と同様の方法で、3-[3-([3, 4-ジクロロベンジル]オキシ)メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>)

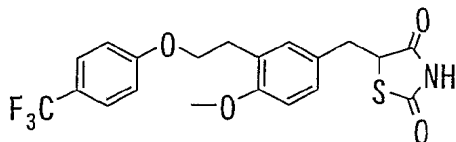
#### 実施例 258



4-イソプロピルベンジルアルコールおよび 3-[3-(プロモメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 247) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(3-[4-イソプロピルベンジル]オキシ)メチル-4-メトキシフェニル)プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>)

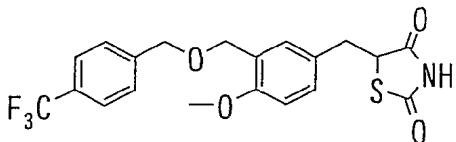
#### 実施例 259



4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル]ベンズアルデヒドおよび 2, 4-チアゾリジンジオンを用い、製造例 27c) に続き実施例 29) と同様の方法で、5-[4-メトキシ-3-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エチルベンジル]-1, 3-チアゾラン-2, 4-ジオン]を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.09 (t, J=7.2Hz, 2H) 3.10 (dd, J=9.2, 14.0Hz, 1H) 3.45 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.17 (t, J=7.6Hz, 2H) 4.49 (dd, J=4.0, 9.2Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.08-7.10 (m, 2H) 7.52 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.37 (brs, 1H)

#### 実施例 260

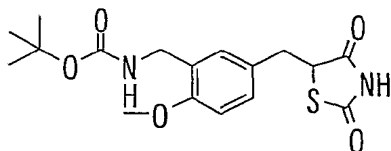


4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)メチル)ベンズアルデヒドおよび 2, 4-チアゾリジンジオンを用い、製造例 27c) に続き実施例 29) と同様の方法で、5-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシメチル)ベンジル]-1, 3-チアゾラン-2, 4-ジオンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.11 (dd,  $J=10.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.47 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.51 (dd,  $J=4.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (s, 2H) 4.66 (s, 2H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.12 (dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24–7.28 (m, 1H) 7.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 8.10 (brs, 1H)

#### 実施例 261

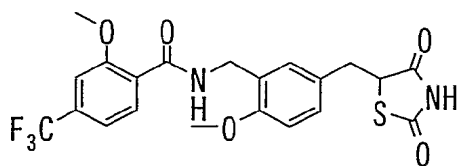
##### 製造例 261a)



tert-ブチル N-(5-ホルミル-2-メトキシベンジル)カルバメート 7.7g および 2,4-チアゾリジンジオン 3.4g をトルエン 100ml に溶解し、ピペリジン 0.28g および酢酸 0.24g を加え、ディーンスターク装置を付して 3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄した後、減圧下乾燥し、tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルカルバメートを得た。次いで得られた tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルカルバメートをジメチルホルムアミド 80ml に溶解し、10%パラジウム炭素 8.0g を加え、50 度、15kg/cm<sup>2</sup> に水素加圧下で 20 時間攪拌した。触媒を濾過し溶媒を減圧留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルカルバメート 8.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H) 3.11 (dd,  $J=9.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.42 (dd,  $J=3.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 4.26 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.50 (dd,  $J=3.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 5.00–5.08 (m, 1H) 6.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.09–7.13 (m, 2H) 8.28–8.33 (m, 1H)

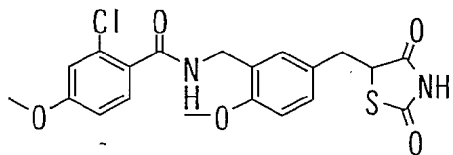
##### 実施例 261b)



tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルカルバメート 8.2g に 4M HCl-dioxane 40ml を加え、1 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、減圧下乾燥し、tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩 6.0g を得た。次いで得られた tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩 0.20g および 2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 0.15g をジメチルホルムアミド 2.5ml に溶解し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 0.11ml、トリエチルアミン 0.10ml を加えた。室温で 16 時間攪拌した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 0.18g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.99 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.42 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.79 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.08-7.13 (m, 2H) 7.37 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.42 (s, 1H) 7.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.64 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 12.02 (brs, 1H)

#### 実施例 262

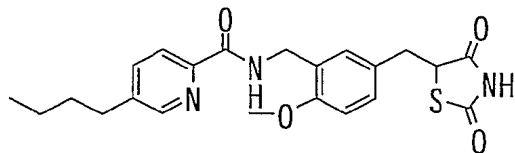


2-クロロ-4-メトキシ安息香酸および tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例 261) と同様の方法で、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メト

キシベンジル-2-クロロ-4-メトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.99 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.78 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.79 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.94-6.96 (m, 1H) 7.06 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.08-7.13 (m, 2H) 7.43 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.64 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 12.02 (brs, 1H)

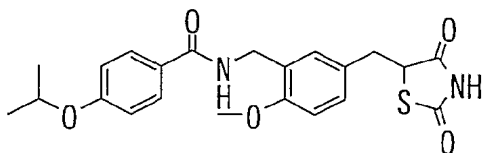
#### 実施例 263



フサル酸および tert-ブチル N-5-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例 261) と同様の方法で、 N2-5-[(2, 4-ジオキソ -1, 3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-メトキシベンジル-5-ブチル-2-ピリジンカルボキシアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.89 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.25-1.33 (m, 2H) 1.53-1.60 (m, 2H) 2.67 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 2.99 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.77 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.03 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.81 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.95 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.49 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.89 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 12.02 (brs, 1H)

#### 実施例 264



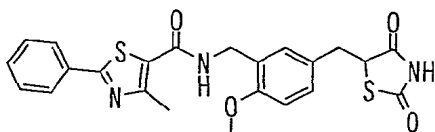
4-イソプロポキシ安息香酸および tert-ブチル N-5-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例 261) と同様の方法で、 N1-5-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-メトキシベンジル-4-イソプロポキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.26 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 2.99 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,



J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.69 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.79 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.95 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.08 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.63 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.02 (brs, 1H)

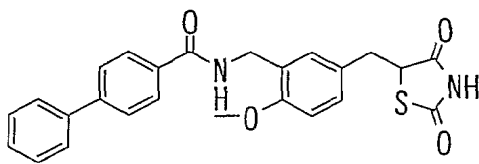
#### 実施例 265



4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸および tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例 261) と同様の方法で、N4-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.61 (s, 3H) 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.37 (m, 2H) 4.77 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08-7.13 (m, 2H) 7.46-7.52 (m, 3H) 7.90-7.95 (m, 2H) 8.61 (m, 1H) 12.02 (brs, 1H)

#### 実施例 266

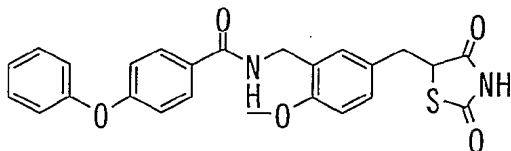


4-フェニル安息香酸および tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例 261) と同様の方法で、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-4-フェニルベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.77 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz,

1H) 7.08-7.13 (m, 2H) 7.39 (t, J=7.2Hz, 1H) 7.48 (t, J=7.6Hz, 2H) 7.72 (d, J=7.6Hz, 2H) 7.76 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.99 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.87 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.02 (brs, 1H)

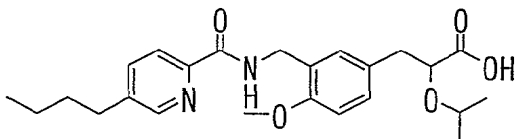
#### 実施例 267



4-フェノキシ安息香酸および tert-ブチル N-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジルアミン塩酸塩を用い、実施例 261) と同様の方法で、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-4-フェノキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.99 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.28 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.42 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.77 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.05-7.10 (m, 4H) 7.20 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.43 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.92 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.02 (brs, 1H)

#### 実施例 268

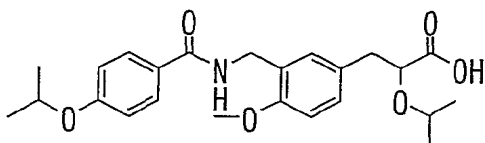


フサル酸およびエチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 19d) に続き実施例 19e) と同様の方法で、3-[3-[(5-ブチル-2-ピリジル)カルボニル]アミノメチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (t, J=8.0Hz, 3H) 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.12 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.31-1.40 (m, 2H) 1.56-1.65 (m, 2H) 2.66 (t, J=8.0Hz, 2H) 2.88 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.53 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.08 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.63 (d, J=6.4Hz, 2H) 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.12 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.63 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)

8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.35 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H)

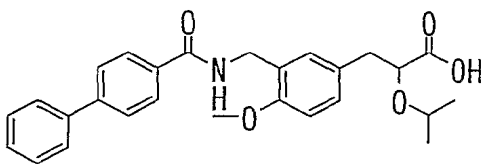
#### 実施例 269



4-イソプロポキシ安息香酸およびエチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 19d) に続き実施例 19e) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(3-[(4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.34 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H) 2.90 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4$ , 14.0Hz, 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.4$ , 8.0Hz, 1H) 4.58 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.59-4.61 (m, 1H) 6.55-6.61 (m, 1H) 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 6.87 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 7.13 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.69 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)

#### 実施例 270

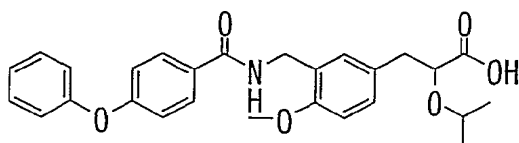


4-フェニル安息香酸およびエチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 19d) に続き実施例 19e) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(4-フェニルベンゾイル)アミノ]メチルフェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.92 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4$ , 14.0Hz, 1H) 3.58 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.88 (s, 3H) 4.11 (dd,  $J=4.4$ , 8.0Hz, 1H) 4.63 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.68-6.73 (m, 1H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (dd,  $J=2.0$ , 8.0Hz, 1H) 7.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.35-7.40 (m, 1H) 7.46 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.59 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.82

(d, J=8.0Hz, 2H)

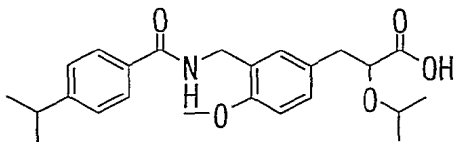
#### 実施例 271



4-フェノキシ安息香酸およびエチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 19d) に続き実施例 19e) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]メチルフェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.91 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.57 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.59 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.60-6.65 (m, 1H) 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.98 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.03 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.13-7.18 (m, 2H) 7.22 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.37 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.72 (d, J=8.0Hz, 2H)

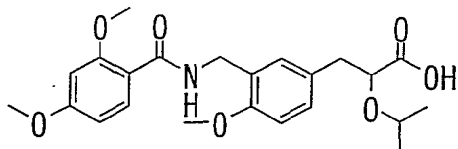
#### 実施例 272



4-イソプロピル安息香酸およびエチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 19d) に続き実施例 19e) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-(3-[(4-イソプロピルベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)プロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.25 (d, J=6.0Hz, 6H) 2.90 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 2.92 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.56 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.66-6.70 (m, 1H) 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.14 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.26 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H)

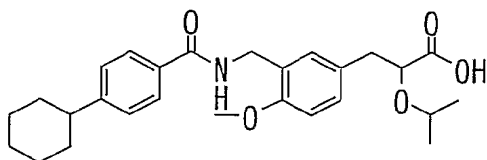
#### 実施例 273



2,4-ジメトキシ安息香酸およびエチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 19d) に続き実施例 19e) と同様の方法で、3-(3-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.02 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.90 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.56 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.09 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.61-4.63 (m, 2H) 6.47 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.59 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.22 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.19 (d, J=8.8Hz, 1H) 8.34-8.39 (m, 1H)

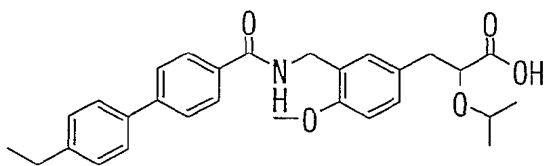
#### 実施例 274



4-シクロヘキシル安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-(3-[(4-シクロヘキシルベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>)

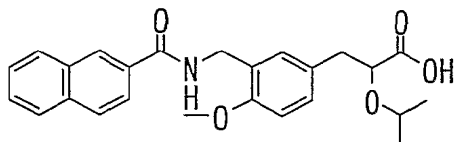
#### 実施例 275



4-(4'-エチルフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4'-エチルフェニル)ベンゾイル]アミノ)メチルフェニル]プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 476 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 276

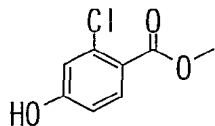


2-ナフタレンカルボン酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-[(2-ナフチルカルボニル)アミノ]メチルフェニル]プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>)

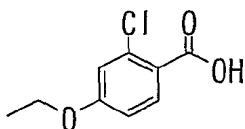
#### 実施例 277

##### 製造例 277a)



2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 1.9g をジメチルホルムアミド 20ml に溶解し、ヨウ化メチル 1.8g および炭酸水素カリウム 1.2g を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 溶出分画より 2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル 1.7g を得た。

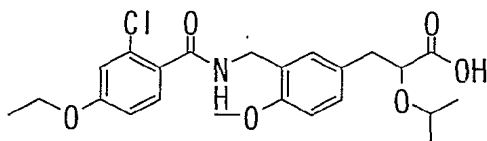
##### 製造例 277b)



2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.25g をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、ヨウ化エチル 0.23g および炭酸カリウム 0.21g を加え、で 8 時間撹拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール 6ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 3ml を加え、室温で 6 時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 2-クロロ-4-エトキシ安息香酸 1.7g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.10 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 6.84 (dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.99 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 8.03 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

実施例 277c)

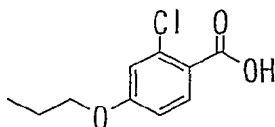


2-クロロ-4-エトキシ安息香酸および 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-(3-[(2-クロロ-4-エトキシベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 278

製造例 278a)

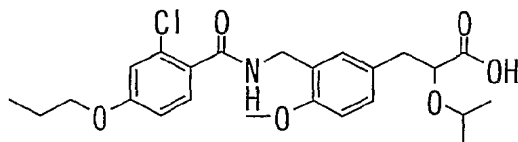


2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヨウ化プロピルを用い、製造例

277b)と同様の方法で、2-クロロ-4-プロポキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.80-1.86 (m, 2H) 3.98 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.84 (dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.99 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 8.03 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

実施例 278b)

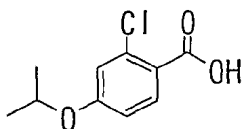


2-クロロ-4-プロポキシ安息香酸および3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38)と同様の方法で、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.76-1.85 (m, 2H) 2.91 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.06 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 3.92 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.10 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.80-6.89 (m, 3H) 6.95-7.02 (m, 1H) 7.14 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.74 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 279

製造例 279a)

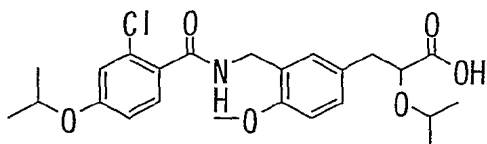


2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヨウ化イソプロピルを用い、製造例 277b)と同様の方法で、2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H) 4.62 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 6.99 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 8.02 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

実施例 279b)



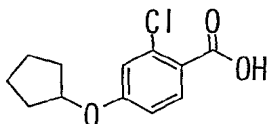


2-クロロ-4-イソプロポキシ安息香酸および 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-(3-[(2-クロロ-4-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 464 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 280

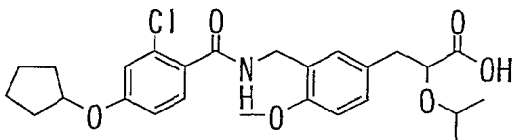
#### 製造例 280a)



2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび臭化シクロペンチルを製造例 277b) と同様の方法で、2-クロロ-4-シクロペンチルオキシ安息香酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.76-1.98 (m, 8H) 4.78-4.82 (m, 1H) 6.81 (dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H) 6.99 (d, J=2.8Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 1H)

#### 実施例 280b)



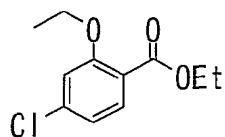
2-クロロ-4-シクロペンチルオキシ安息香酸および 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-(3-[(2-クロロ-4-シクロペンチルオキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.03 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.72-1.95 (m, 8H) 2.91 (dd, J=8.0, 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.56 (sept, J=6.0Hz,

<sup>1</sup>H) 3.85 (s, 3H) 4.10 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.74-4.77 (m, 1H) 6.79-6.86 (m, 3H) 6.95-7.01 (m, 1H) 7.14 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.8Hz, 1H)

### 実施例 281

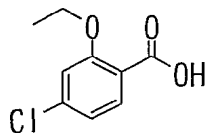
#### 製造例 281a)



4-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 5.0g をジメチルホルムアミド 25ml に溶解し、ヨウ化エチル 14.5g および炭酸カリウム 12g を加え、70℃で8時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より、4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチル 3.8g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.59 (t, J=7.2Hz, 3H) 4.10 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.33 (q, J=7.2Hz, 2H) 6.92 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.94 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.8Hz, 1H)

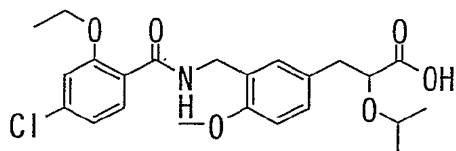
#### 製造例 281b)



4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチル 0.2g をメタノール 5ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 2ml を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 4-クロロ-2-エトキシ安息香酸 0.20g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.59 (t, J=7.2Hz, 3H) 4.33 (q, J=7.2Hz, 2H) 7.04 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.13 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H) 8.13 (d, J=8.8Hz, 1H)

#### 実施例 281c)

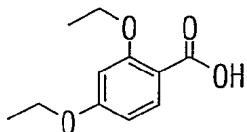


4-クロロ-2-エトキシ安息香酸および3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-(3-[(4-クロロ-2-エトキシベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+$ )

### 実施例 282

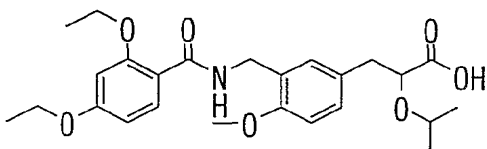
製造例 282a)



2,4-ジヒドロキシ安息香酸およびヨウ化エチルを製造例281a)に続き、製造例281b)と同様の方法で、2,4-ジエトキシ安息香酸を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.45 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.56 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 4.10 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 4.28 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 6.51 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H) 6.62 (dd,  $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H) 8.12 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H)

実施例 282b)

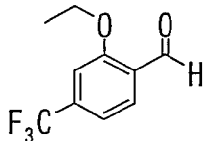


2,4-ジエトキシ安息香酸および3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、3-(3-[(2,4-ジエトキシベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 460 ( $MH^+$ )

### 実施例 283

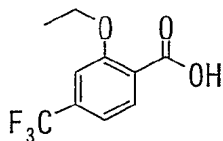
## 製造例 283a)



2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 0.80g をジメチルホルムアミド 8ml に溶解し、ヨウ化エチル 0.78g および炭酸カリウム 0.69g を加え、70℃で 2 時間撹拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和食塩水の順番で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1) 溶出分画より、2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 0.60g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.22 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.22 (s, 1H) 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 10.50 (s, 1H)

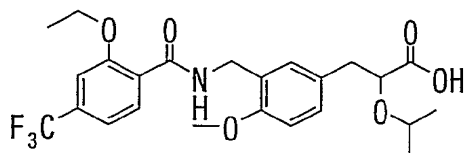
## 製造例 283b)



2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 0.60g をジメチルスルホキシド 5ml とリン酸二水素ナトリウム 67mg 水溶液 (1ml) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム 0.35g 水溶液 (3ml) を滴下した。室温で 12 時間撹拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出画分より 2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 0.55g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.40 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.28 (s, 1H) 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 283c)

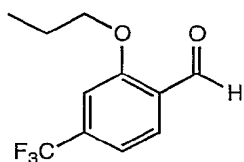


2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸および3-[3-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-[3-([2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 284

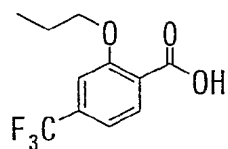
##### 製造例 284a)



2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドおよびヨウ化プロピルを用い、製造例 283a) と同様の方法で、2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.88-1.96 (m, 2H) 4.10 (t, J=7.2Hz, 2H) 7.22 (s, 1H) 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H) 10.50 (s, 1H)

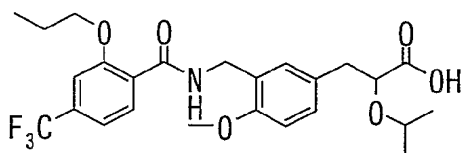
##### 製造例 284b)



2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、製造例 283b) と同様の方法で、2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.94-2.04 (m, 2H) 4.30 (t, J=7.2Hz, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.30 (d, J=8.0Hz, 1H)

##### 実施例 284c)

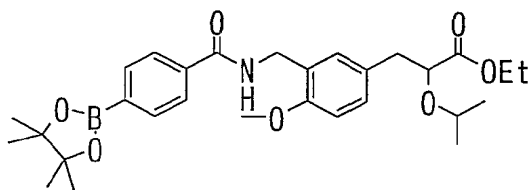


2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸および3-[3-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例38)と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 285

##### 製造例 285a)

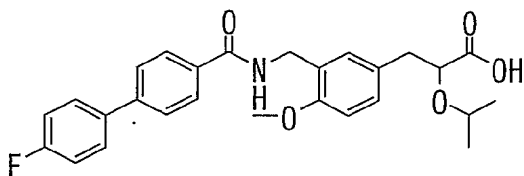


4-ブロモ安息香酸およびエチル 3-[3-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例19d)と同様の方法で、エチル 3-[3-([4-ブロモベンゾイル]アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを得た。次いで、得られたエチル 3-[3-([4-ブロモベンゾイル]アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエート 1.1g、ビス(ピナコラート)ジボロン 0.64g、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム 56mg および酢酸カリウム 0.68g をジメチルスルホキシド 20ml に溶解し、窒素雰囲気下 80℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、セライト濾過し、母液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画よりエチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]

ル]プロパノエート 1.23g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.21-1.27 (m, 3H) 1.35 (s, 12H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.94 (dd,  $J=4.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (sept,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.02 (dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 4.14-4.19 (m, 2H) 4.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.65-6.70 (m, 1H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

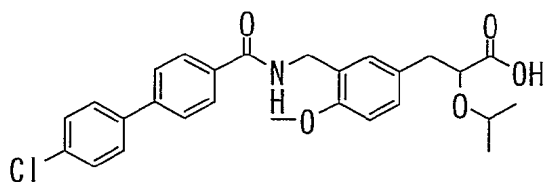
実施例 285b)



エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノ)メチルフェニル]プロパノエート 53mg、4-ブロモフルオロベンゼン 21mg、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム 5.7mg および炭酸カリウム 55mg をジメトキシエタン 1.5ml に溶解し、窒素雰囲気下 80℃で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライト濾過し、母液を減圧留去した。残渣をエタノール 2ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 1ml を加え、室温で 6 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した後、逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し 2-イソプロポキシ-3-4-[メトキシ-3-([4-(4'-フルオロフェニル)ベンゾイル]アミノ)メチルフェニル]プロパン酸 19mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $\text{MH}^+$ )

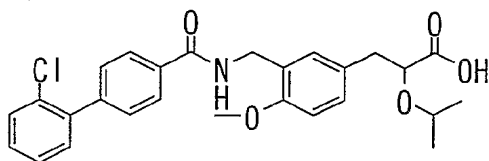
実施例 286



エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾイル] アミノ) メチル) フェニル] プロパノエートおよび 4-ブromoklorobenzenを用い、実施例 285) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-[メトキシ-3-([4-(4'-クロロフェニル) ベンゾイル] アミノ) メチル) フェニル] プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>)

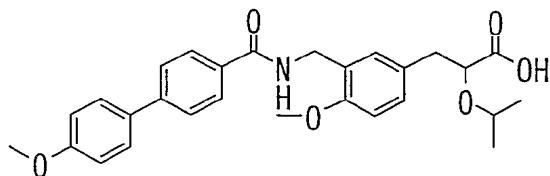
#### 実施例 287



エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾイル] アミノ) メチル) フェニル] プロパノエートおよび 2-ブromoklorobenzenを用い、実施例 285) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-[メトキシ-3-([4-(2'-クロロフェニル) ベンゾイル] アミノ) メチル) フェニル] プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 288



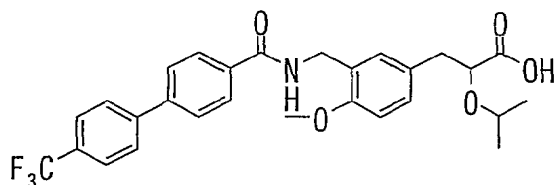
エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾイル] アミノ) メチル) フェニル] プロパノエ



ートおよび 4-ブロモアニソールを用い、実施例 285) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-[メトキシ-3-([4-(4'-メトキシフェニル)ベンゾイル]アミノ)メチルフェニル]プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 478 (MH<sup>+</sup>)

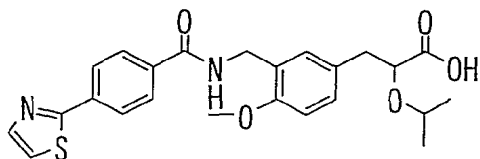
#### 実施例 289



エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]プロパノエートおよび 4-ブロモベンゾトリフルオリドを用い、実施例 285) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-4-(メトキシ-3-[4-(4'-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾイル]アミノ)メチルフェニル)プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 516 (MH<sup>+</sup>)

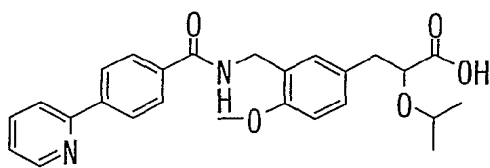
#### 実施例 290



エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノメチル)フェニル]プロパノエートおよび 2-ブロモチアゾールを用い、実施例 285) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル)プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 291

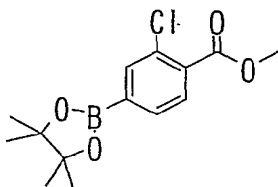


エチル 2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル]プロパノエートおよび 2-ブロモピリジンを用い、実施例 285) と同様の方法で、2-イソプロポキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-(2-ピリジル)ベンゾイル]アミノ)メチル]フェニル]プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 449 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 292

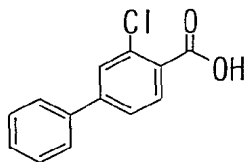
##### 製造例 292a)



4-ブロモ-2-クロロ安息香酸 1.0g を用い、製造例 277a) に続き、製造例 285) と同様の方法で、メチル 2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート 0.91g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (s, 6H) 1.36 (s, 6H) 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H) 3.94 (s, 3H) 7.70 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.84 (s, 1H)

##### 製造例 292b)

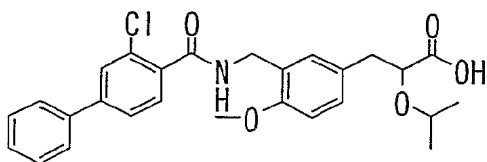


メチル 2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート 0.30g、ブロモベンゼン 0.19g、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フ

エロセンジクロロパラジウム 57mg および炭酸カリウム 0.55g をジメトキシエタン 15ml に溶解し、窒素雰囲気下 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、セライト濾過し、母液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1) 溶出分画より 2-クロロ-4-フェニル安息香酸メチルを得た。次いで得られた 2-クロロ-4-フェニル安息香酸メチルをメタノール 4ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 2ml を加え、室温で 6 時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 2-クロロ-4-フェニル安息香酸 0.12g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44-7.52 (m, 3H) 7.56-7.63 (m, 3H) 7.73 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 3H) 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 292c)

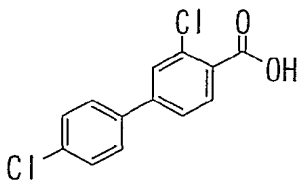


2-クロロ-4-フェニル安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-[3-[(2-クロロ-4-フェニルベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 482 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 293

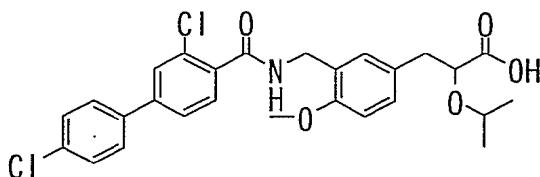
製造例 293a)



メチル 2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートおよび 4-ブロモクロロベンゼンを用い、製造例 292b) と同様の方法で、2-クロロ-4-(4'-クロロフェニル)安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.54 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 7.72 (dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.78 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) 7.84 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H) 7.87 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 293b)

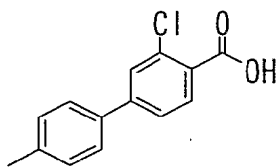


2-クロロ-4-(4'-クロロフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-(3-[2-クロロ-4-(4'-クロロフェニル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 516 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 294

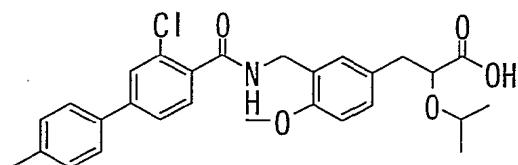
製造例 294a)



メチル 2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートおよび 4-ブロモトルエンを用い、製造例 292b) と同様の方法で、2-クロロ-4-(4'-メチルフェニル)安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (s, 3H) 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.56 (dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.71 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 8.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例 294b)

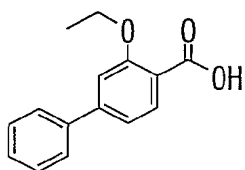


2-クロロ-4-(4'-メチルフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-(3-[2-クロロ-4-(4'-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 496 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 295

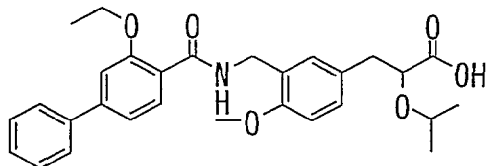
##### 製造例 295a)



4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチル 0.50g、フェニルボロン酸 0.31g、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロニッケル 85mg およびリン酸カリウム 1.4g をジオクサン 8ml に溶解し、窒素雰囲気下 95℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加え、セライト濾過し、母液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出分画より 2-エトキシ-4-フェニル安息香酸エチルを得た。次いで得られた 2-エトキシ-4-フェニル安息香酸エチルをエタノール 4ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム 2ml を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 2-エトキシ-4-フェニル安息香酸 0.22g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.61 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.42 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.21 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.36 (dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.43-7.51 (m, 3H) 7.59-7.61 (m, 1H) 8.25 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

実施例 295b)

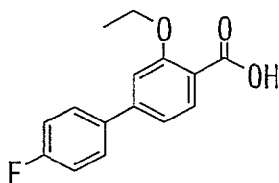


2-エトキシ-4-フェニル安息香酸およびエチル 3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-(3-[(2-エトキシ-4-フェニルベンゾイル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $\text{MH}^+$ )

#### 実施例 296

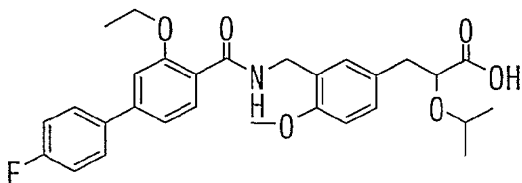
製造例 296a)



4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチルおよび4-フルオロベンゼンボロン酸を用い、製造例 295) と同様の方法で、2-エトキシ-4-(4'-フルオロフェニル)安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.61 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 4.42 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.15-7.20 (m, 3H) 7.30 (dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.55-7.59 (m, 2H) 8.24 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 296b)

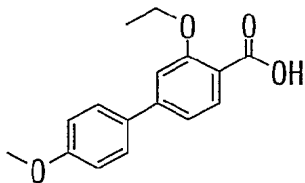


2-エトキシ-4-(4'-フルオロフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38) と同様の方法で、3-(3-[2-エトキシ-4-(4'-フルオロフェニル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 510 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 297

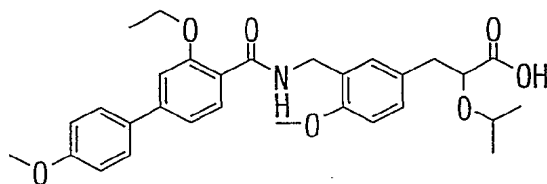
##### 製造例 297a)



4-クロロ-2-エトキシ安息香酸エチルおよび4-メトキシベンゼンボロン酸を用い、製造例 295 と同様の方法で、2-エトキシ-4-(4'-メトキシフェニル)安息香酸を得た。

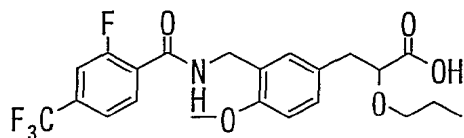
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.61 (t, J=7.2Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.41 (q, J=7.2Hz, 2H) 7.01 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.17 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.31 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H) 7.55 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.22 (d, J=8.4Hz, 1H)

##### 実施例 297b)



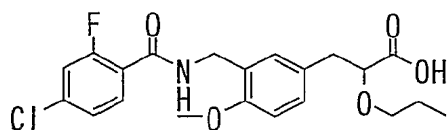
2-エトキシ-4-(4'-メトキシフェニル)安息香酸およびエチル 3-[3-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノエートを用い、実施例 38 と同様の方法で、3-(3-[2-エトキシ-4-(4'-メトキシフェニル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 522 (MH<sup>+</sup>)

実施例 298

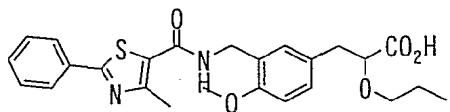
実施例 218 と同様の方法で、3-[3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-プロポキシプロパン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.51-1.61 (m, 2H) 2.97 (dd,  $J=8.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.07 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.35 (dt,  $J=6.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.50 (dt,  $J=6.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.04 (dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 4.64 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.38 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H) 7.37-7.45 (m, 1H) 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.23 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

実施例 299

実施例 218 と同様の方法で、3-[3-([4-クロロ-2-フルオロベンゾイル]アミノ)メチル-4-メトキシフェニル]-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $\text{MH}^+$ )

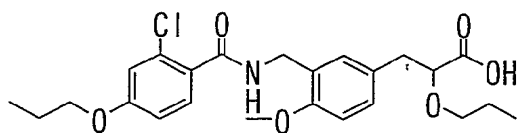
実施例 300

実施例 218) と同様の方法で、3-[4-メトキシ-3-([4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル]カルボニル)アミノメチル]フェニル]-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 469 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 301

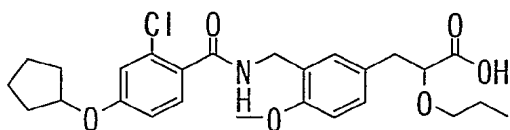




実施例 218 と同様の方法で、3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシ)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 464 (MH<sup>+</sup>)

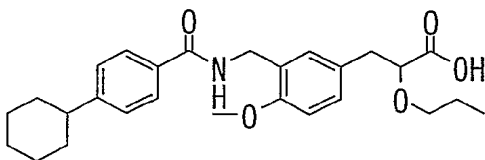
#### 実施例 302



実施例 218 と同様の方法で、3-[3-[(2-クロロ-4-(シクロペンチルオキシ)ベンゾイル)アミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 490 (MH<sup>+</sup>)

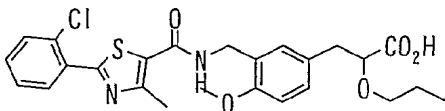
#### 実施例 303



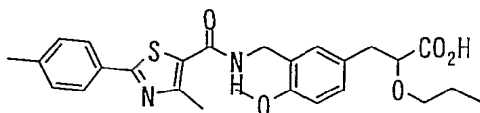
実施例 218 と同様の方法で、3-(3-[(4-シクロヘキシルベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>)

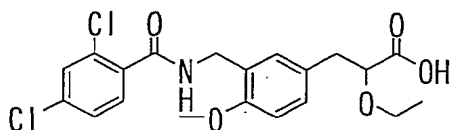
#### 実施例 304



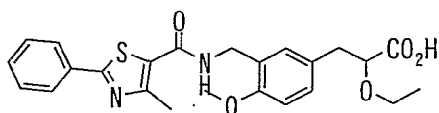
実施例 218) と同様の方法で、3-3-[(2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-プロポキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 503 (MH<sup>+</sup>)実施例 305

実施例 218) と同様の方法で、3-4-メトキシ-3-[[[4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル] カルボニルアミノ] メチル] フェニル-2-プロポキシプロパン酸を得た。

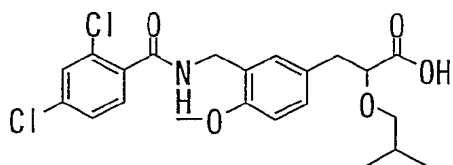
MS m/e (ESI) 483 (MH<sup>+</sup>)実施例 306

実施例 218 と同様の方法で、3-(3-[(2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-エトキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>)実施例 307

実施例 218) と同様の方法で、2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-((4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノメチル) フェニル] プロパン酸を得た。

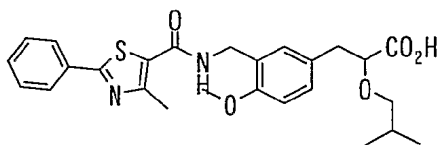
MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>)実施例 308



実施例 218 と同様の方法で、3-(3-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソブトキシプロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>)

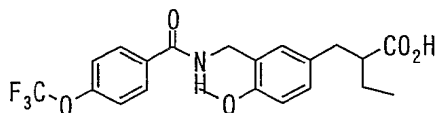
#### 実施例 309



実施例 218) と同様の方法で、2-イソブトキシ-3-[4-メトキシ-3-([4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノメチル)フェニル]プロパン酸を得た。

MS m/e (ESI) 483 (MH<sup>+</sup>)

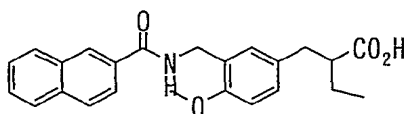
#### 実施例 310



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-[4-メトキシ-3-([4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノメチル)ベンジル]ブタノイックアシッドを得た。

$\delta$  : 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.51-1.71 (m, 2H) 2.51-2.58 (m, 1H) 2.70 (dd, J=5.8, 14.0Hz, 1H) 2.88 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.57 (d, J=5.6Hz, 2H) 6.75 (t, J=5.6Hz, 1H) 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.09 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.15 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.23 (d, 8.4Hz, 2H) 7.79 (dt, J=2.0, 8.4Hz, 2H)

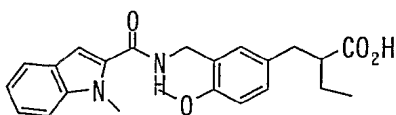
#### 実施例 311



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-(4-メトキシ-3-[(2-ナフチルカルボニル)アミノ]メチルベンジル) ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 2.53–2.62 (m, 1H) 2.73 (dd,  $J=5.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=8.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=8.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.64 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.85 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 7.10 (dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.22 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.4–7.58 (m, 2H) 7.78–7.94 (m, 4H) 8.27 (s, 1H)

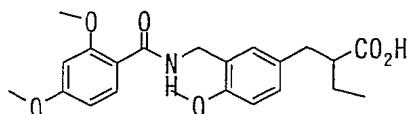
### 実施例 312



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-[4-メトキシ-3-[(1-メチル-1H-2-インドル)カルボニル]アミノメチル)ベンジル] ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.51–1.62 (m, 2H) 2.53–2.62 (m, 1H) 2.72 (dd,  $J=6.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.04 (s, 3H) 4.57 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.77 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.79–6.83 (m, 2H) 7.06–7.18 (m, 3H) 7.27–7.33 (m, 1H) 7.37 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

### 実施例 313

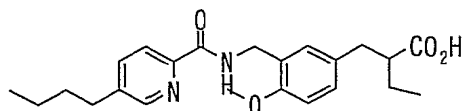


実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-(3-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシベンジル) ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.50–1.71 (m, 2H) 2.49–2.58 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=6.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.86 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 3.86 (s,

3H) 3.90 (s, 3H) 4.59 (d, J=6.0Hz, 1H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 1H) 6.46 (d, J=2.4Hz, 1H) 6.58 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H) 6.78 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.05 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.16 (d, J=8.8Hz, 1H) 8.35 (t, J=6.0Hz, 1H)

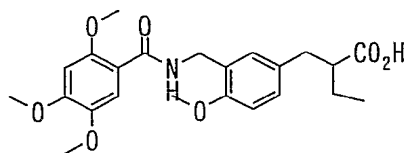
#### 実施例 314



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-[3-((5-ブチル-2-ピリジル) カルボニル) アミノメチル)-4-メトキシベンジル] ブタノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90-1.00 (m, 6H) 1.30-1.42 (m, 2H) 1.50-1.71 (m, 4H) 2.50-2.59 (m, 1H) 2.65 (t, J=8.0Hz, 2H) 2.70 (dd, J=6.4, 14.0Hz, 1H) 2.86 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.61 (d, J=6.4Hz, 2H) 6.78 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.06 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.62 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.35 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.42 (t, J=6.4Hz, 1H)

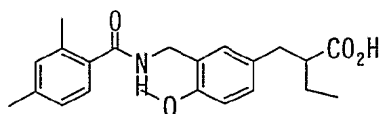
#### 実施例 315



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-(4-メトキシ-3-[(2,4,5-トリメトキシベンゾイル) アミノ]メチルベンジル) ブタノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.50-1.70 (m, 2H) 2.50-2.58 (m, 1H) 2.69 (dd, J=6.0, 13.6Hz, 1H) 2.88 (dd, J=8.4, 13.6Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.49 (s, 1H) 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.06 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 8.45 (t, J=6.0Hz, 1H)

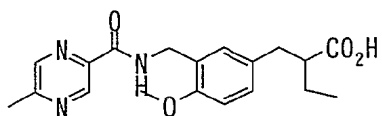
#### 実施例 316



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-(3-[(2,4-ジメチルベンゾイルアミノ]メチル-4-メトキシベンジル) ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.71 (m, 2H) 2.31 (s, 3H) 2.36 (s, 3H) 2.50-2.59 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=6.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 4.54 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.55 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.29 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.78 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H) 6.98 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.00 (s, 1H) 7.08 (dd,  $J=2.0, 8.6\text{Hz}$ , 1H) 7.18 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.24 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H)

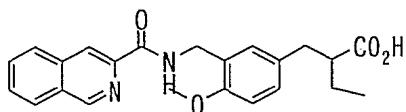
#### 実施例 317



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-[4-メトキシ-3-[(5-メチル-2-ピラジニル)カルボニル]アミノメチル)ベンジル] ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.70 (m, 2H) 2.50-2.58 (m, 1H) 2.69 (dd,  $J=6.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 2.88 (dd,  $J=8.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.08 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.21 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.36 (s, 1H) 9.26 (s, 1H)

#### 実施例 318

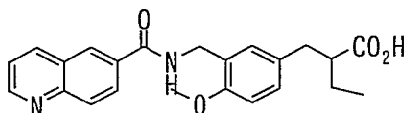


実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-(4-メトキシ-3-[(2-キノリルカルボニル)アミノ]メチルベンジル) ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.70 (m, 2H) 2.51-2.60 (m, 1H) 2.70 (dd,  $J=6.4, 13.4\text{Hz}$ , 1H) 2.89 (dd,  $J=8.6, 13.4\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 4.68 (d,

J=6.4Hz, 2H) 6.80 (d, J=8.2Hz, 1H) 7.07 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.2Hz, 1H) 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.76 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.67 (t, J=6.4Hz, 1H) 9.15 (s, 1H)

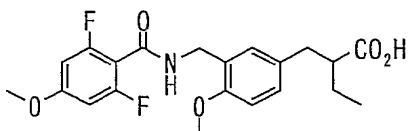
### 実施例 319



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-(4-メトキシ-3-[(6-キノリルカルボニル)アミノ]メチルベンジル)ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.47-1.70 (m, 2H) 2.47-2.56 (m, 1H) 2.69 (dd, J=6.0, 14.0Hz, 1H) 2.84 (dd, J=8.8, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.57 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.84 (t, J=6.0Hz, 1H) 7.05 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.34 (dd, J=4.4, 8.4Hz, 1H) 7.88 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H) 7.96 (t, J=8.8Hz, 1H) 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.86 (d, J=2.8Hz, 1H)

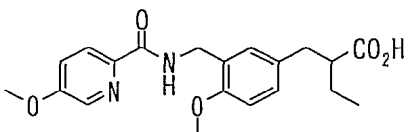
### 実施例 320



2-(3-[(2,6-ジフルオロ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシベンジル)ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.53-1.71 (m, 2H) 2.52-2.59 (m, 1H) 2.70 (dd, J=6.6, 14.0Hz, 1H) 2.88 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.57 (d, J=5.6Hz, 1H) 4.57 (d, J=5.6Hz, 1H) 6.44 (s, 1H) 6.46 (s, 1H) 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.07 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.0Hz, 1H)

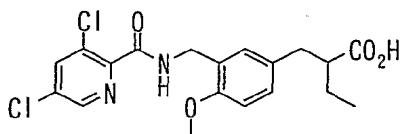
### 実施例 321



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-[4-メトキシ-3-[(5-メトキシピリジル-2-ピリジル)カルボニル]アミノメチル)ベンジル]ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.48-1.70 (m, 2H) 2.48-2.57 (m, 1H) 2.69 (dd,  $J=6.6, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.59 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (dd,  $J=3.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.19 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H) 8.30 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H)

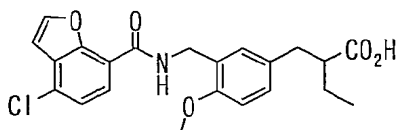
#### 実施例 322



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-[3-[(3,5-ジクロロ-2-ピリジル)カルボニル]アミノメチル]-4-メトキシベンジル]ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.51-1.70 (m, 2H) 2.50-2.59 (m, 1H) 2.69 (dd,  $J=6.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=8.4, 13.6\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 4.57 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.07 (dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (s, 1H) 7.82 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.09 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 8.40 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 323



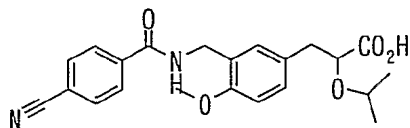
実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-[3-[(4-クロロベンゾ[b]フラン-7-イル)カルボニル]アミノメチル]-4-メトキシベンジル]ブタノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.50-1.71 (m, 2H) 2.50-2.60 (m, 1H) 2.71 (dd,  $J=6.0, 13.8\text{Hz}$ , 1H) 2.87 (dd,  $J=8.8, 13.8\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.69 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 4.70 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.96 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ ,



1H) 7.08 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.20 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H)  
7.71 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.01 (t, J=6.0Hz, 1H) 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H)

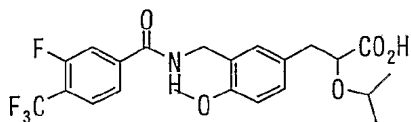
#### 実施例 324



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、3-(3-[(4-シアノベンゾイル)アミノ]メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.92 (dd, J=7.2, 14.0Hz, 1H) 3.03 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.59 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 4.11 (dd, J=4.4, 7.2Hz, 1H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.77 (br, 1H) 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.16 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.70 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.84 (d, J=8.0Hz, 2H)

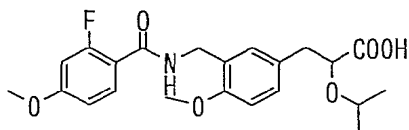
#### 実施例 325



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、3-[3-([3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.03 (d, J=6.0Hz, 3H) 1.16 (d, J=6.0Hz, 3H) 2.92 (dd, J=7.4, 14.0Hz, 1H) 3.03 (dd, J=4.6, 14.0Hz, 1H) 3.58 (sept, J=6.0Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.11 (dd, J=4.6, 7.4Hz, 1H) 4.60 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.75 (br, 1H) 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.17 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.21 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.56-7.70 (m, 3H)

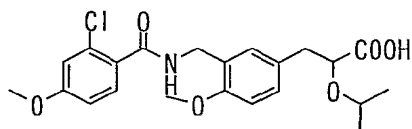
#### 実施例 326



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-フルオロ-4-メトキシベンゾイル) アミノ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.14 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.89 (dd,  $J=8.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd,  $J=4.0$ , 14.0Hz, 1H) 3.54 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.83 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.0$ , 8.0Hz, 1H) 4.62 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (dd,  $J=2.4$ , 14.0Hz, 1H) 6.77 (dd,  $J=2.4$ , 8.8Hz, 1H) 6.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (dd,  $J=2.0$ , 8.4Hz, 1H) 7.21 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.27-7.36 (m, 1H) 8.05 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

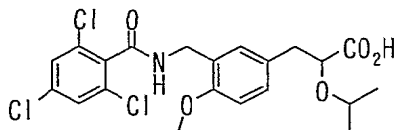
#### 実施例 327



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、3-(3-[(2-クロロ-4-メトキシベンゾイル) アミノ] メチル-4-メトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.6$ , 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4$ , 14.0Hz, 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.81 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.4$ , 7.6Hz, 1H) 4.61 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (dd,  $J=2.4$ , 14.0Hz, 1H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.84 (dd,  $J=2.8$ , 8.8Hz, 1H) 6.88 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.0$ , 8.4Hz, 1H) 7.24 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.74 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)

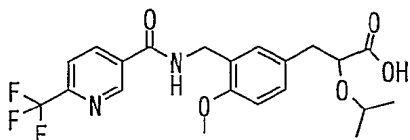
#### 実施例 328



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-(4-メトキシ-3-[(2,4,6-トリクロロベンゾイル) アミノ] メチルフェニル) プロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=7.6$ , 14.0Hz, 1H) 3.05 (dd,  $J=4.4$ , 14.0Hz, 1H) 3.57 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 4.11 (dd,  $J=4.4$ , 7.6Hz, 1H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.40 (br, 1H) 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H) 7.27 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (s, 1H) 7.32 (s, 1H)

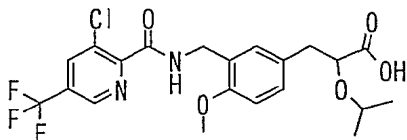
### 実施例 329



実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、2-イソプロポキシ-3-4-メトキシ-3-[[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]カルボニルアミノ]メチル]フェニルプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.93 (dd,  $J=7.2$ , 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd,  $J=4.4$ , 14.0Hz, 1H) 3.59 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.4$ , 7.2Hz, 1H) 4.63 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.83 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (br, 1H) 7.17 (dd,  $J=2.0$ , 8.4Hz, 1H) 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.75 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.29 (dd,  $J=1.2$ , 8.4Hz, 1H) 9.02 (s, 1H)

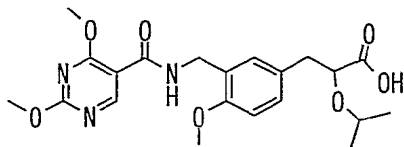
### 実施例 330



3-3-[[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.15 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.90 (dd,  $J=7.6$ , 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd,  $J=4.4$ , 14.0Hz, 1H) 3.56 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (s, 3H) 4.09 (dd,  $J=4.4$ , 7.6Hz, 1H) 4.61 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (dd,  $J=2.0$ , 8.2Hz, 1H) 7.23 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.05 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H) 8.14 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.70 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 331

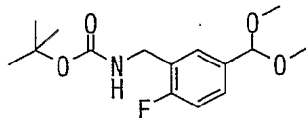


実施例 1d)、1e) と同様の方法で処理し、3-[3-([2,4-ジメトキシ-5-ピリミジニル)カルボニル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパノイックアシッドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H) 2.91 (dd,  $J=7.4$ , 14.0Hz, 1H) 3.04 (dd,  $J=4.2$ , 14.0Hz, 1H) 3.58 (sept,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 3.89 (s, 3H) 4.10 (dd,  $J=4.2$ , 7.4Hz, 1H) 4.60 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (dd,  $J=2.0$ , 8.4Hz, 1H) 7.19 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.96 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 9.10 (s, 1H)

## 実施例 332

## 製造例 332a)

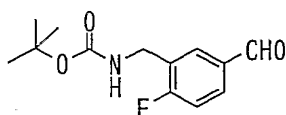


3-ブromo-4-フルオロベンズアルデヒド 25g をメタノール 300ml に溶解し、オルトギ酸トリメチル 40g、パラトシル酸 3g を加え、6 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し重炭酸ナトリウム 5g を加えた。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、2-ブromo-4-(ジメトキシメチル)ベンゼン 30g を得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン 300ml に溶解し、窒素雰囲気下  $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。ブチルリチウム (2.47M ヘキサン溶液) 60ml を加えた。1 時間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド 20ml を加え、室温まで昇温した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、2-フルオロ-5-(ジメトキシメチル)ベンズアルデヒド 25g を得た。この粗生成物をエタノール 200ml に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 3.3g を加えた。室温にて 2 時間

撈拌し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、2-フルオロ-5-(ジメトキシメチル)ベンジルアルコール 25g を得た。この粗生成物をトルエン 400ml に溶解し、アジ化ジフェニルホスホリル 32ml およびジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデセン 22ml を加え、室温で 12 時間撈拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。2-アジドメチル-4-(ジメトキシメチル)フルオロベンゼン 30g を得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン 500ml に溶解し、水 50ml およびトリフェニルホスフィン 45g を加え、50℃で 3 時間撈拌した。溶媒を減圧留去し、2-フルオロ-5-(ジメトキシメチル)ベンジルアミン 70g を得た。粗生成物を N, N-ジメチルホルムアミド 200ml に溶解し、第三ブチルジカーボネート 55g、トリエチルエミン 43ml を加え、室温にて 4 日間撈拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (10:1→2:1) 溶出分画より第三ブチル N-[5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンジル]カーバマート 30g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H) 3.30 (s, 6H) 4.36 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H) 4.90 (br, 1H) 5.34 (s, 1H) 7.02 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.16–7.46 (m, 2H)

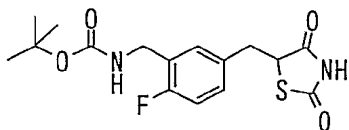
製造例 332b)



第三ブチル N-[5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンジル]カーバマート 30g をテトラヒドロフラン 300ml に溶解し、1N-塩酸 80ml を加え氷冷下 20 分撈拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、第三ブチル N-(2-フルオロ-5-ホルミル)カーバマート 25g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (s, 9H) 4.43 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.98 (br, 1H) 7.19 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.79–7.85 (m, 1H) 7.90 (dd,  $J=2.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H)

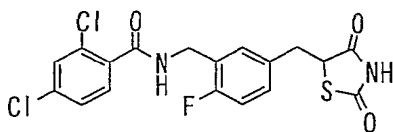
## 製造例 332c)



第三ブチル N-(2-フルオロ-5-ホルミル) カーバマートを用いて、製造例 261 と同様の方法で処理し、第三ブチル N-5-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-フルオロベンジルカーバマートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.38 (s, 9H) 3.06 (dd,  $J=9.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.34 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 4.12 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.81 (dd,  $J=4.0, 9.2\text{Hz}$ ) 7.05-7.20 (m, 2H) 7.35 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (s, 1H)

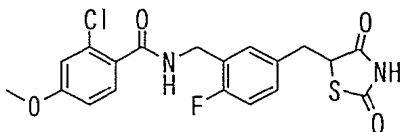
## 実施例 332d)



実施例 261 と同様の方法で処理し、N1-5-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-フルオロベンジル-2, 4-ジクロロベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.17 (dd,  $J=8.4, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 3.26 (dd,  $J=4.4, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 4.45 (dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ) 4.59 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 6.61 (br, 1H) 6.96 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.04-7.11 (m, 1H) 7.20-7.29 (m, 2H) 7.36 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H)

## 実施例 333

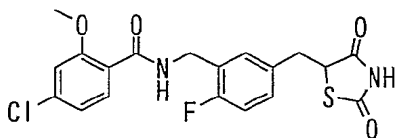


実施例 261 と同様の方法で処理し、N1-5-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-フルオロベンジル-2-クロロ-4-メトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.15 (dd,  $J=8.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.32 (dd,  $J=4.2, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.76 (s, 3H) 4.44 (dd,  $J=4.2, 8.6\text{Hz}$ , 1H) 4.59 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 6.76-6.86 (m, 3H) 6.95 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.03-7.08 (m, 1H) 7.27 (dd,  $J=2.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.69 (d,

J=8.4Hz, 1H) 8.46 (br, 1H)

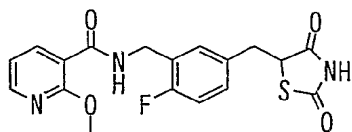
#### 実施例 334



実施例 261 と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-4-クロロ-2-メトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.07 (dd, J=8.8, 14.0Hz, 1H) 3.34 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.47 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.82 (dd, J=4.4, 8.8Hz, 1H) 7.00-7.30 (m, 5H) 7.70 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.63 (t, J=5.6Hz, 1H) 12.03 (s, 1H)

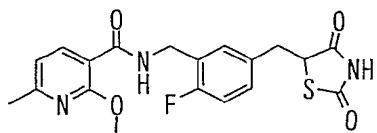
#### 実施例 335



実施例 261 と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2-メトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 3.07 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.34 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.97 (s, 3H) 4.50 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.83 (dd, J=4.4, 9.2Hz, 1H) 7.08-7.20 (m, 3H) 8.07-8.14 (m, 1H) 8.26-8.33 (m, 1H) 8.74 (t, J=6.0Hz, 1H) 12.03 (s, 1H)

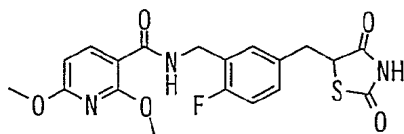
#### 実施例 336



実施例 261 と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2-メトキシ-6-メチルニコチナミドを得た。

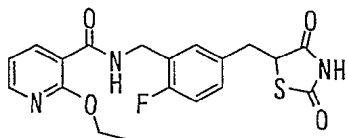
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s) 3.07 (dd, J=9.4, 14.0Hz, 1H) 3.40 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.96 (s, 3H) 4.49 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.82 (dd, J=4.0, 9.4Hz, 1H) 6.94-7.00 (m, 1H) 7.10-7.30 (m, 3H) 8.02-8.10 (m, 1H) 8.64 (t, J=5.6Hz, 1H)

12.02 (s, 1H)

実施例 337

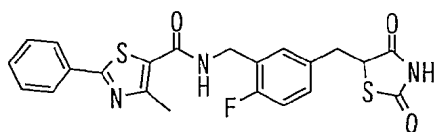
実施例 261 と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2,6-ジメトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.02-3.10 (m, 1H) 3.27-3.36 (m, 1H) 3.90 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 3H) 4.10 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 3H) 4.49 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.79-4.84 (m, 1H) 6.48 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.08-7.27 (m, 3H) 8.13 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.48 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 12.01 (s, 1H)

実施例 338

実施例 261 と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-2-エトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 3.07 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.35 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 4.43 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.49 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.85 (dd,  $J=4.4, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 7.06-7.30 (m, 4H) 8.12 (dd,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 8.27 (dd,  $J=2.0, 4.8\text{Hz}$ , 1H) 8.63 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

実施例 339

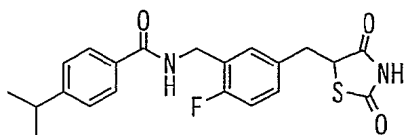
実施例 261 と同様の方法で処理し、N4-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.61 (s, 3H) 3.09 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.35 (dd,  $J=4.4,$



14.0Hz, 1H) 4.44 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.85 (dd, J=4.4, 9.6Hz, 1H) 7.10-7.29 (m, 3H) 7.46-7.55 (m, 3H) 7.90-7.96 (m, 2H) 8.81 (t, J=5.6Hz, 1H) 12.03 (s, 1H)

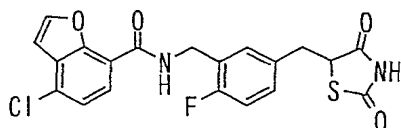
#### 実施例 340



実施例 261 と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-4-イソプロピルベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (d, J=7.2Hz, 6H) 2.94 (sept, J=7.2Hz, 1H) 3.19 (dd, J=8.8, 14.0Hz, 1H) 3.36 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 4.50 (dd, J=4.4, 8.8Hz, 1H) 4.64 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.61 (t, J=6.0Hz, 1H) 7.00 (dd, J=8.6, 9.6Hz, 1H) 7.08-7.14 (m, 1H) 7.25-7.35 (m, 3H) 7.68-7.74 (m, 2H) 9.04 (br, 1H)

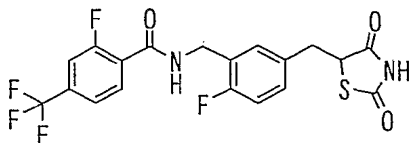
#### 実施例 341



実施例 261 と同様の方法で処理し、N7-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-フルオロベンジル-4-クロロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.19 (dd, J=8.8, 14.0Hz, 1H) 3.39 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 4.50 (dd, J=4.4, 8.8Hz, 1H) 4.76 (d, J=6.0Hz, 2H) 6.98 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.03 (t, J=9.0Hz, 1H) 7.10-7.16 (m, 1H) 7.30-7.42 (m, 2H) 7.77 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.83 (t, J=6.0Hz, 1H) 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H)

#### 実施例 342

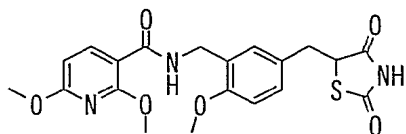


実施例 261 と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イ

ル) メチル]-2-フルオロベンジル-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.14 (dd,  $J=8.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.33 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 4.44 (dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H) 4.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 6.97 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H) 7.04-7.16 (m, 2H) 7.23 (dd,  $J=2.2, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.35 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H) 7.48 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.17 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

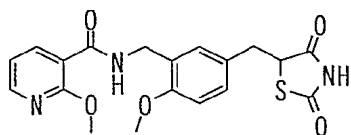
#### 実施例 343



実施例 261 と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-メトキシベンジル-2,6-ジメトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.00 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=4.4, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.84 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.03 (s, 3H) 4.42 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.49 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.06-7.15 (m, 2H) 8.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.40 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H)

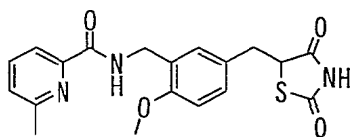
#### 実施例 344



実施例 261 と同様の方法で処理し、N3-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-メトキシベンジル-2-メトキシニコチナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.03 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.30 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.87 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 4.43 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.80 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) 7.05-7.20 (m, 3H) 8.13-8.20 (m, 1H) 8.27-8.33 (m, 1H) 8.63 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 12.01 (br, 1H)

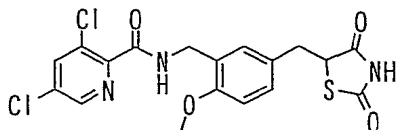
#### 実施例 345



実施例 261 と同様の方法で処理し、N2-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-6-メチル-2-ピリジンカルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.54 (s, 3H) 2.98 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.24-3.31 (m, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.44 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.79 (dd,  $J=4.4, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.05 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 7.11 (dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.45 (dd,  $J=1.6, 6.8\text{Hz}$ , 1H) 7.80-7.90 (m, 2H) 8.85 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) 11.99 (br, 1H)

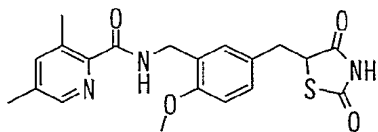
#### 実施例 346



実施例 261 と同様の方法で処理し、N2-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-3,5-ジクロロ-2-ピリジンカルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.98 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.30 (dd,  $J=4.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.38 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.78 (dd,  $J=4.6, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.13 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (s, 1H) 8.35 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 8.64 (s, 1H) 8.94 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 12.02 (br, 1H)

#### 実施例 347

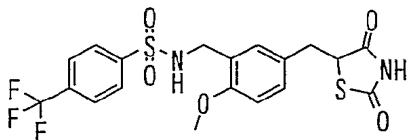


実施例 261 と同様の方法で処理し、N2-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-3,5-ジメチル-2-ピリジンカルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.31 (s, 3H) 2.52 (s, 3H) 2.97 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=3.8, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H) 4.38 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H) 4.77 (dd,  $J=3.8, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.06 (s, 1H) 7.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.55 (s,

1H) 8.28 (s, 1H) 8.79 (t, J=6.4Hz, 1H)

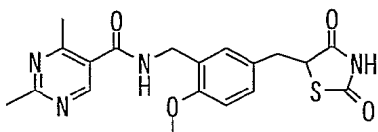
#### 実施例 348



実施例 261 と同様の方法で処理し、N1-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-4-(トリフルオロメチル)-1-ベンゼンスルホナミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.03 (dd, J=9.0, 14.0Hz, 1H) 3.30 (dd, J=4.0, 14.0Hz, 1H) 3.69 (s, 3H) 4.16 (d, J=6.4Hz, 2H) 4.46 (dd, J=4.0, 9.6Hz, 1H) 5.59 (t, J=6.4Hz, 1H) 6.63 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.95 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.03 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.64 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.85 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.95 (s, 1H)

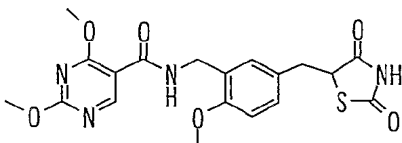
#### 実施例 349



実施例 261 と同様の方法で処理し、N5-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンジル-2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.14 (s, 6H) 3.03 (dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H) 3.30 (dd, J=4.4, 14.0Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 4.36-4.40 (m, 2H) 4.82 (dd, J=4.4, 9.6Hz, 1H) 6.94 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.06-7.16 (m, 2H) 8.63 (s, 1H) 8.88 (t, J=5.6Hz, 1H) 12.00 (br, 1H)

#### 実施例 350

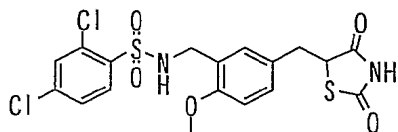


実施例 261 と同様の方法で処理し、N5-5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾラン-5-イ

ル) メチル]-2-メトキシベンジル-2, 4-ジメトキシ-5-ピリミジンカルボキサミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.00 (dd,  $J=9.6, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.28 (dd,  $J=4.0, 14.0\text{Hz}$ , 1H) 3.82 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.03 (s, 3H) 4.40 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.79 (dd,  $J=4.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H) 6.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.05-7.15 (m, 2H) 8.36 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) 8.72 (s, 1H) 12.00 (br, 1H)

#### 実施例 351

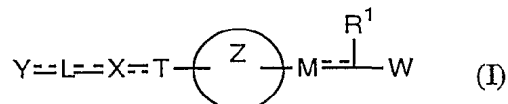


実施例 261 と同様の方法で処理し、N1-5-[(2, 4-ジクロロ-1, 3-チアゾラン-5-イル) メチル]-2-メトキシベンジル-2, 4-ジクロロ-1-ベンゼンスルホナミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.96 (dd,  $J=9.2, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 3.26 (dd,  $J=4.0, 14.4\text{Hz}$ , 1H) 3.79 (s, 3H) 4.15 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) 4.39 (dd,  $J=4.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 5.82 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 6.67 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 6.70 (s, 1H) 7.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.88 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 8.16 (br, 1H)

## 請求の範囲

## 1. 一般式



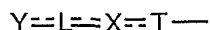
〔式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数1ないし6のアルコキシ基、炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルコキシ基、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキルチオ基、炭素数1ないし6のアミノアルキル基、炭素数1ないし6のアミノアルコキシ基、炭素数1ないし6のアミノアルキルチオ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキル基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルコキシ基、炭素数1ないし6のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数2ないし12のアルコシアアルキル基、炭素数2ないし12のアルコシアアルコキシ基、炭素数2ないし12のアルコシアアルキルチオ基、炭素数3ないし7のシクロアルキル基、炭素数3ないし7のシクロアルキルオキシ基、炭素数3ないし7のシクロアルキルチオ基、炭素数2ないし6のアルケニル基、炭素数2ないし6のアルケニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルケニルチオ基、炭素数2ないし6のアルキニル基、炭素数2ないし6のアルキニルオキシ基、炭素数2ないし6のアルキニルチオ基、炭素数6ないし12のアリール基、炭素数6ないし12のアリールオキシ基、炭素数6ないし12のアリールチオ基、炭素数7ないし18のアルキルアリール基、炭素数7ないし18のアルキルアリールオキシ基、炭素数7ないし18のアルキルアリールチオ基、炭素数7ないし18のアラルキル基、炭素数7ないし18のアラルキルオキシ基もしくは炭素数7ないし18のアラルキルチオ基を； $L$ は単結合または二重結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を； $M$ は単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキレン基、炭素数2ないし6のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし6のアルキニレン基を；

Tは単結合、またはそれぞれ1以上の置換基を有していてもよい、炭素数1ないし3のアルキレン基、炭素数2ないし3のアルケニレン基もしくは炭素数2ないし3のアルキニレン基を；Wは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基、カルボキシル基、または $-\text{CON}(\text{R}^{\text{w}1})\text{R}^{\text{w}2}$ （ここで $\text{R}^{\text{w}1}$ 、 $\text{R}^{\text{w}2}$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、Tが単結合であり、Wが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、または2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基である場合を除く。；

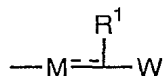
---

は、単結合または二重結合を；Xは酸素原子、1以上の置換基を有していてもよい炭素数2ないし6のアルケニレン基、もしくはヒドロキシメチレン基、または一般式 $-\text{CQ}-$ （ここでQは酸素原子または硫黄原子を示す）、 $-\text{CQNR}^{\text{x}}-$ （ここでQは前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{\text{x}}$ は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）、 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{CQ}-$ （ここでQ、 $\text{R}^{\text{x}}$ はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{x}}-$ （ここで $\text{R}^{\text{x}}$ は前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{SO}_2-$ （ $\text{R}^{\text{x}}$ は前記定義に同じ基を示す）、もしくは $-\text{NR}^{\text{x}1}\text{CQNR}^{\text{x}2}-$ （ここでQは前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{\text{x}1}$ または $\text{R}^{\text{x}2}$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ1以上の置換を有していてもよい、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数2ないし7の脂肪族アシル基、もしくは炭素数7ないし19の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、Tが単結合であり、Xが酸素原子である場合を除く。；Yは1以上の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基、または炭素数3ないし7の脂環式炭化水素基を；環Zはさらに0から4の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし6の芳香族炭化水素基をそれぞれ示し；一般

式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基は、環 Z 上で 3 個の原子を介して互いに結合するものとする。) で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を有効成分とする消化器疾患の予防・治療剤。

2. 一般式 (I) において、W がカルボン酸である請求項 1 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

3. 一般式 (I) において、R<sup>1</sup> がそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基である請求項 1 または 2 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

4. 一般式 (I) において、環 Z がさらに 0 から 4 の置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項 1 または 2 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

5. 一般式 (I) において、X が一般式  $-CQNR^x-$  (ここで Q、R<sup>x</sup> は前記定義に同じ基を示す) または  $-NR^xCQ-$  (ここで Q、R<sup>x</sup> は前記定義に同じ基を示す) で示される基である請求項 1 または 2 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

6. 一般式 (I) において、Y が 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 5 ないし 12 の芳香族炭化水素基である請求項 1 または 2 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

7. 一般式 (I) において、L または M が炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基である請求項 1 または 2 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

8. 一般式 (I) において、T が炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基である請求項 1 または 2 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

9. 一般式 (I) において、R<sup>1</sup> がそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基であり、環 Z が



さらに 0 から 4 の置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項 1 または 2 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

10. 一般式 (I) において、X が一般式  $-CQNR^x-$  (ここで Q、 $R^x$  は前記定義に同じ基を示す) または  $-NR^xCQ-$  (ここで Q、 $R^x$  は前記定義に同じ基を示す) で示される基であり、Y が 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 5 ないし 12 の芳香族炭化水素基である請求項 1 または 9 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

11. 一般式 (I) で表される化合物が (2S)-3-[3-([2,4-ジクロロベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸である請求項 1 ないし 10 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

12. 消化器疾患が、1) 消化管の炎症性疾患、2) 消化管の増殖性疾患、および 3) 消化管の潰瘍性疾患から選ばれる 1 の疾患である請求項 1 ないし 11 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

13. 消化器疾患が消化管の炎症性疾患である請求項 1 ないし 12 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

14. 消化管の炎症性疾患が、1) 潰瘍性大腸炎、2) クローン病、3) 膵炎、および 4) 胃炎から選ばれる 1 の疾患である請求項 13 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

15. 消化管の炎症性疾患が、潰瘍性大腸炎である請求項 14 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

16. 消化器疾患が消化管の増殖性疾患である請求項 1 ないし 12 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

17. 消化管の増殖性疾患が、1) 消化管の良性腫瘍、2) 消化管のポリープ、3) 遺伝的ポリポーシス症候群、4) 結腸癌、5) 直腸癌、および 6) 胃癌から選ばれる 1 の疾患である請求項 16 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

18. 消化器疾患が消化管の潰瘍性疾患である請求項 1 ないし 12 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

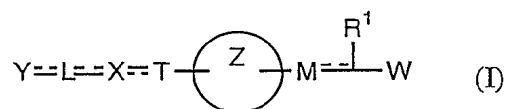
19. 消化管の潰瘍性疾患が、1) 十二指腸潰瘍、2) 胃潰瘍、3) 食道潰瘍、4) 逆流性食道炎、5) ストレス潰瘍およびびらん、6) 薬剤によるびらん、なら

びに 7) Zollinger-Ellison 症候群から選ばれる 1 の疾患である請求項 18 記載の消化器疾患の予防・治療剤。

20. 薬理学上有効な量の請求項 1 記載のカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物、および薬理学的に許容されるキャリアーを含んでなる医薬組成物。

21. 直腸投与用の製剤である請求項 20 記載の医薬組成物。

22. 一般式



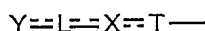
〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、水酸基、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のヒドロキシアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキル基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のアミノアルキルチオ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキル基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルコキシ基、炭素数 1 ないし 6 のハロゲン化アルキルチオ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキル基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルコキシ基、炭素数 2 ないし 12 のアルコキシアルキルチオ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニルチオ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルオキシ基、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルチオ基、炭素数 6 ないし 12 のアリール基、炭素数 6 ないし 12 のアリールオキシ基、炭素数 6 ないし 12 のアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリール基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールオキシ基、炭素数 7 ないし 18 のアルキルアリールチオ基、炭素数 7 ないし 18 のアラール基、炭素数 7 ないし 18 のアラールオキシ基もしくは炭素数 7 ないし 18 のアラールチオ基を；L は単結合または二重結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基

を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；M は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 6 のアルキニレン基を；T は単結合、またはそれぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、炭素数 1 ないし 3 のアルキレン基、炭素数 2 ないし 3 のアルケニレン基もしくは炭素数 2 ないし 3 のアルキニレン基を；W は 2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基、カルボキシル基、または  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{w}1})\text{R}^{\text{w}2}$ （ここで  $\text{R}^{\text{w}1}$ 、 $\text{R}^{\text{w}2}$  はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、T が単結合であり、W が 2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、または 2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン基である場合を除く。；

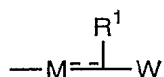
---

は、単結合または二重結合を；X は酸素原子、1 以上の置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 6 のアルケニレン基、もしくはヒドロキシメチレン基、または一般式  $-\text{CQ}-$ （ここで Q は酸素原子または硫黄原子を示す）、 $-\text{CQNR}^{\text{x}}-$ （ここで Q は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{\text{x}}$  は水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す）、 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{CQ}-$ （ここで Q、 $\text{R}^{\text{x}}$  はそれぞれ前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{x}}-$ （ここで  $\text{R}^{\text{x}}$  は前記定義に同じ基を示す）、 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{SO}_2-$ （ $\text{R}^{\text{x}}$  は前記定義に同じ基を示す）、もしくは  $-\text{NR}^{\text{x}1}\text{CQNR}^{\text{x}2}-$ （ここで Q は前記定義に同じ基を、 $\text{R}^{\text{x}1}$  または  $\text{R}^{\text{x}2}$  はそれぞれ同一または異なって水素原子、ホルミル基、またはそれぞれ 1 以上の置換を有していてもよい、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素数 2 ないし 7 の脂肪族アシル基、もしくは炭素数 7 ないし 19 の芳香族アシル基をそれぞれ示す）で示される基を示す。但し、上記の定義において、T が単結合であり、X が酸素原子である場合を除く。；

Yは1以上の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし12の芳香族炭化水素基、または炭素数3ないし7の脂環式炭化水素基を；環Zはさらに0から4の置換基を有していてもよく、1以上のヘテロ原子を有していてもよい、炭素数5ないし6の芳香族炭化水素基をそれぞれ示し；一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基と、一般式



(ここで式中の記号は前記定義に同じ基を示す) で示される基は、環Z上で3個の原子を介して互いに結合するものとする。) で表されるカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患の予防・治療剤。

23. 一般式(I)で表される化合物が(2S)-3-[3-([2,4-ジクロロベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-イソプロポキシプロパン酸である請求項22記載の炎症性疾患の予防・治療剤。

24. 炎症性疾患が、1) 関節炎リウマチ、2) 多発性硬化症、3) 免疫不全、4) 悪液質、5) 骨関節炎、6) 骨粗鬆症、7) 喘息疾患、および8) アレルギー疾患から選ばれる1の疾患である請求項22または23記載の炎症性疾患の予防・治療剤。

25. 請求項1に記載したカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、消化器疾患を予防・治療する方法。

26. 消化器疾患が、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎および胃炎消化管を含む炎症性疾患、消化管の良性腫瘍、消化管のポリープ、遺伝的ポリポーシス症候群、結腸癌、直腸癌および胃癌を含む消化管の増殖性疾患、または十二指腸潰瘍、胃潰瘍、食道潰瘍、逆流性食道炎、ストレス潰瘍およびびらん、薬剤によるびらん、ならびに Zollinger-Ellison 症候群を含む消化管の潰瘍性疾患である請求項25に記

載した方法。

27. 請求項1に記載したカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を、消化器疾患の予防・治療剤の製造のために用いる用途。

28. 消化器疾患が、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎および胃炎消化管を含む炎症性疾患、消化管の良性腫瘍、消化管のポリープ、遺伝的ポリポーシス症候群、結腸癌、直腸癌および胃癌を含む消化管の増殖性疾患、または十二指腸潰瘍、胃潰瘍、食道潰瘍、逆流性食道炎、ストレス潰瘍およびびらん、薬剤によるびらんならびに Zollinger-Ellison 症候群を含む消化管の潰瘍性疾患である請求項27に記載した用途。

29. 請求項1に記載したカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、炎症性疾患を予防・治療する方法。

30. 炎症性疾患が、関節炎リウマチ、多発性硬化症、免疫不全、悪液質、骨関節炎、骨粗鬆症、喘息疾患またはアレルギー疾患である請求項29に記載した方法。

31. 請求項1に記載したカルボン酸誘導体、その塩もしくはそのエステルまたはそれらの水和物を、炎症性疾患の予防・治療剤の製造のために用いる用途。

32. 炎症性疾患が、関節炎リウマチ、多発性硬化症、免疫不全、悪液質、骨関節炎、骨粗鬆症、喘息疾患またはアレルギー疾患である請求項31に記載した用途。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03006

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/195, 31/421, A61P1/00, 1/04, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/195, 31/421, A61P1/00, 1/04, 29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<u>X</u> Y	WO 00/75103 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 December, 2000 (14.12.00), & EP 1184366 A1 & JP 2001-55367 A	<u>20, 21</u> 1-19, 22-24, 27, 28, 31, 32
<u>X</u> Y	WO 01/21578 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 March, 2001 (29.03.01), (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.134:252155	<u>20, 21</u> 1-19, 22-24, 27, 28, 31, 32
Y	WO 98/43081 A1 (Ligand Pharmaceuticals Inc.), 01 October, 1998 (01.10.98), (Family: none)	1-24, 27, 28, 31, 32

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
07 May, 2002 (07.05.02)Date of mailing of the international search report  
21 May, 2002 (21.05.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03006

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 01/25181 A1 (Eisai Co., Ltd.), 12 April, 2001 (12.04.01), (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.134:295620	1-24, 27, 28, 31, 32

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03006

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25, 26, 29, and 30

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 25, 26, 29, and 30 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39(iv) of the Regulations under the

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03006

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

PCT, to search.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/195, 31/421, A61P1/00, 1/04, 29/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/195, 31/421, A61P1/00, 1/04, 29/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<u>X</u> Y	WO 00/75103 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2000. 12. 14 & EP 1184366 A1 & JP 2001-55367 A	<u>20, 21</u> 1-19, 22-24, 27, 28, 31, 32
<u>X</u> Y	WO 01/21578 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2001. 03. 29 (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 134:252155	<u>20, 21</u> 1-19, 22-24, 27, 28, 31, 32

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 05. 02

国際調査報告の発送日

21.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 98/43081 A1 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 1998. 10. 01 (ファミリーなし)	1-24, 27, 28, 31, 32
PA	WO 01/25181 A1 (EISAI CO., LTD.) 2001. 04. 12 (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 134:295620	1-24, 27, 28, 31, 32

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (P C T 1 7 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 25, 26, 29, 30 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 25、26、29 及び 30 記載の発明は、治療による人体の処置方法に該当し、P C T 1 7 条 (2) (a) (i) 及び P C T 規則 3 9 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。